FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

N° 955

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Christiane, Arlette CLEMENÇON-ROUSSET

Née le 27 Mars 1942 à BOULOGNE-BILLANCOURT (92)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

MUCOVISCIDOSE ET DIABETE CHEZ L'ENFANT

Président : Monsieur H. BRISSAUD (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne

PARIS-VI°

1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538115_0014

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1969 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Christiane, Arlette CLEMENÇON-ROUSSET

Née le 27 mars 1942 à Boulogne-Billancourt (92)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

MUCOVISCIDOSE ET DIABETE CHEZ L'ENFANT

-:-

Président : Monsieur H. BRISSAUD (Professeur)

-:-

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS - 6ème
1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), BENARD (H), BERNARD (E), BINET (L), BULLIARD (H), CATHALA (J), CHABROL (E), CHAILLEY-BERT (P), CHEYMOL (J), COSTE (F.), DEBRE (R), DECHAUME (M), GALLIARD (H), GAUDARD d'ALLAINES (F.de), GENNES (L.de), GIROUD (A), HAZARD (R), HEUYER (G), LACOMME (M), LAMY (M), LAROCHE (G), LELONG (M), LEVY (Mlle J), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MADURO (R), MARCHAL (G), MATHIEU (P), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDELIEVRE (R), QUENU (J), RENARD (G), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L), TURPIN (R), VERNE (J).

DOYEN	Georges BROUET
1er assesseur	Daniel BARGETON
2e assesseur	Jean GOSSET

A - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
	HUARD (P)
à titre personnel	CABROL (Ch)
- -	OLIVIER (G)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J)
à titre personnel	NEZELOF (Ch)
- -	ORCEL (L)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F)
	DESGREZ (P)
	POLONOVSKI (J)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G)
à titre personnel	CARTIER (P)
- -	DREYFUS (J.Cl)
Biologie médicale (à titre personnel)	BOURLIERE (F)
	HARTMANN (L)
Biophysique médicale	BUGNARD (L)
	DJOURNO (A)
	DOGNON (A)

MM.

Biophysique médicale
à titre personnel ..... KELLERSHOHN (L)
- - ..... GOUGEROT (L)
- - ..... ROUCAYROL (J.Cl)
Cancérologie expérimentale ..... MATHE (G)
Génétique fondamentale ..... LEJEUNE (J)
Histologie et Embryologie ..... COUJARD (R)
..... TUCHMANN-
..... DUPLESSIS (H)
à titre personnel ..... RACADOT (J)
Microbiologie ..... FASQUELLE (R)
Bactériologie et Virologie ..... TOURNIER (P)
à titre personnel ..... BARBIER (P)
Parasitologie ..... LARIVIERE (M)
Pathologie expérimentale et comparée ..... MERKLEN (F.P)
à titre personnel ..... LOEPER (J)
Pharmacologie ..... BOISSIER (J.R)
..... LECHAT (P)
Physiologie ..... BARGETON (D)
..... MALMEJAC (J)
..... PARROT (J)
à titre personnel ..... DEJOURS (P)
Physiologie et biologie appliquée aux sports ..... SCHERRER (J)

B - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

I°- Médecine

Biologie médicale ..... FAUVERT (R)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie ..... COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive ..... BOYER (J)
Médecine du Travail ..... DESOILLE (H)
Médecine légale, droit médical et déontologie ..... DEROBERT (L)
Pathologie exotique ..... BRUMPT (L.C)
Pathologie médicale ..... BUGE (A)
..... BRICAIRE (H)
..... CORNET (A)
..... HOUSSET (E)
..... LAROCHE (Cl.)

MM.

Pathologie médicale	
à titre personnel	AZERAD (E)
- -	BOUR (H)
- -	BROCARD (H)
- -	CAROLI (J)
- -	FACQUET (J)
- -	LAMBLING (A)
- -	LAUNAY (Cl.)
- -	PAYET (M)
- -	PERRAULT (M)
- -	SIGUIER (F)
- -	WORMS (R)
- -	BOUVIER (J)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P)
Thérapeutique	LAMOTTE (M)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENEGRE (J)
- - (Broussais)	SOULIE (P)
Clinique dermatologique (St-Louis)	DUPERRAT (F)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
à titre personnel	BASTIN (R)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
à titre personnel (neuro-psychiatrie)	PICHOT (P)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
à titre personnel	LHERMITTE (F)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)

MM.

Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J)
à titre personnel (hématologie)	ANDRE (R)
- - -	BOUSSER (J)
- - -	DREYFUS (B)
Cliniques médicales — Bicêtre	DEPARIS (M)
Cliniques médicales — Broussais	MILLIEZ (P)
Cliniques médicales — Cochin	PEQUIGNOT (H)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	BOUDIN (G)
Cliniques médicales — -	CONTE (M)
Cliniques médicales — -	KOURILSKY (R)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANCON (L)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin)	DOMART (A)
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y)
- - (Pitié)	RAMBERT (P)
- - (Rothschild)	WOLFROMM (R)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch)
à titre personnel	GIBERTON (A)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J)
à titre personnel	RICHET (G)
- -	CROSNIER (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	ROYER (P)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOZZICONACCI (P)
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISSAUD (H)
à titre personnel	LESOBRE (R)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S)

	MM.
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R)
à titre personnel	POLONOVSKI(Cl.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G)
à titre personnel	KREIS (B)
- -	MEYER (A)
Clinique de rééducation motrice	GROSSIORD (A)
Electroradiologie	LEDOUX-LEBARD (M) / LEFEBVRE (J)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
à titre personnel	FISCHGOLD (H)
- -	TUBIANA (M)
- -	CHERIGIE (E)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DELBARRE (F)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SEZE (S.de)
Clin. toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M)

2°- Chirurgie

Anesthésiologie	VOURC'H (G)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G) / KUSS (R) / N...
à titre personnel	RAMADIER (J)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON(A)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)	DENOIX (P)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H)
à titre personnel	BREHANT (J)

		MM.
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L)
	-	BAUMANN (J)
	Cochin	LEGER (L)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J)
	St-Antoine	GOSSET (J)
	Salpêtrière	SICARD (A)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M)
Séméiologie et clinique chirurgicales(Broussais)		POILLEUX (F.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Saint-Louis)		DEBEYRE (J)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique(Cochin)		MERLE d'AUBIGNE(R)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Foch)		PADOVANI (P)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Beaujon)		CAUCHOIX (J)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)		JUDET (R)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique(Enfants-Malades)		FEVRE (M)
à titre personnel		CHIGOT (P.L)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)		MATHEY(J)
à titre personnel		GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)		HUGUIER (J)
Clinique obstétricale (Baudelocque)		LEPAGE (F)
Clinique obstétricale (Saint-Antoine)		MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M)
à titre personnel		LEBEAU (J.)

	MM.
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BREGEAT (P)
- - (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEA (P)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P)
- - (Necker)	COUVELAIRE (R)

C - PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie	GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D)
Bactériologie	LE MINOR (L)
Biochimie médicale	CARTIER (P) GONNARD (P) NORDMANN (J)
Chirurgie	CERBONNET (G)
Hématologie	BESSIS (M) BILSKI-PASQUIER (G)
Hygiène	BLANCHER (G) CORRE-HURST (Me L)
Médecine légale	CECCAL (P) HADENGUE (A) FOURNIER (E)
Médecine générale	AUSSANNAIRE (M)
Maladies infectieuses	DUPONT (V)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G)
Pédiatrie	ROSSIER (A)
Physique médicale	COURSAGET (J) GREMY (F) PELLERIN (P)
Physiologie	DURAND (J) GIRARD (Fr.) HUGELIN (A)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A)
Pharmacologie	SCHMITT (H)

D - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) Pr.s.ch.

E - PROFESSEURS ASSOCIES

	MM.
Hormonologie	MORICARD (R)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D)
Néphrologie	MAXWELL (M)

Secrétaire général de la Faculté M. LENA (J)

Conseiller administratif M. SALLIER (G)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine } M.le Docteur HAHN (A)

Conservateurs Mme FORGET (F), Mlles DUMAITRE (P), LAURENT(H), LE NOIR(G)

Bibliothécaires Mmes CONTET (J), Mlles DUROZOY(M.F), ROBERGE (D), LE QUANG LINH (G), REUGE (M)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon père, le Docteur P. ROUSSET

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Ancien chef de clinique à la Faculté de Médecine de Paris

En remerciement de l'aide et de l'exemple prodigués sans cesse. Je lui dois de m'avoir montré le chemin au terme duquel je voudrais lui renouveler ma très grande admiration et l'assurer de ma tendre gratitude

A ma mère

A qui je dois tant, qui fut toujours un exemple de courage et d'abnégation, qui a su encourager mes efforts, m'entourer de son amour

Qu'elle trouve ici l'expression de ma tendre affection

A mon mari

Pour son aide précieuse

Avec toute ma tendresse et mon amour

A ma grand-mère regrettée

Qui n'a pas eu la joie de nous voir soutenir cette thèse

A mon frère

Avec toute mon affection

A toute ma famille

A mes amis

A ma belle - famille

Qu'ils soient assurés de mon affectueux attachement

A Monsieur le Professeur H. BRISSAUD

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse

En témoignage de notre respectueuse reconnaissance

A Monsieur le Professeur J. GERBEAUX

Maître de Conférence agrégé

Pédiatre de l'Hôpital Trousseau

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu nous confier cette observation, et guider l'élaboration de cette étude, nous sommes heureuse de pouvoir lui témoigner notre profonde reconnaissance et notre respectueux attachement

Oubliant le rang d'élève, nous tenons à remercier bien sincèrement le pédiatre dont les soins attentifs et élogieux nous ont permis aujourd'hui de lui renouveler notre joie d'être parmi nos parents et nos amis en un si beau jour

A mes maîtres

Monsieur le Professeur R. HOUDART
Monsieur le Professeur H. REDON et
son assistant le Professeur M. DUPAS
Monsieur le Professeur E. BERNARD
Monsieur le Professeur J. HAMBURGER et
son assistant le Professeur CROSNIER
Monsieur le Professeur M. LAMY et
ses assistants les Professeurs Agrégés
J. FREZAL et J. REY
Monsieur le Professeur R. BOUCHARD
Monsieur le Professeur P. SERINGE
Monsieur le Professeur R. MALLET et
son assistant le Professeur agrégé
M. RIBIERRE
ses chefs de clinique
le Docteur B. LABRUNE
le Docteur J. VELIN
Monsieur le Professeur J. GERBEAUX et
son assistant le Docteur J. COUVREUR
son chef de clinique le Docteur TOURNIER

Qui ont dispensé leur enseignement au cours de mes années d'externat dans les Hôpitaux de Paris

A mes Professeurs

Qu'ils trouvent ici l'expression de ma respectueuse gratitude

Aux parents de cet enfant

En hommage à leur extrême
dévouement et leur remar-
quable courage

Qu'ils soient un exemple pour
tous

MUCOVISCIDOSE ET DIABETE

CHEZ L'ENFANT

-:-

- I -

INTRODUCTION

-:-

- C'est à l'anatomo-pathologiste américaine D. ANDERSEN que revient le grand mérite de définir clairement, en 1938, ce syndrome congénital et familial, de le distinguer de la maladie coeliaque avec laquelle il était jusque là confondu, et de lui donner le nom de maladie fibro-kystique du pancréas. Ses études sont suivies de celles des pédiatres helvétiques FANCONI et collaborateurs.

- Certes, d'autres auteurs, tel LANDSTEINER, avaient dès 1905 décrit des lésions anatomiques isolées du pancréas chez des enfants décédés d'occlusio néo-natale ; CLARK et HADFIELD en 1924 avaient établi une relation entre les troubles digestifs et les lésions histologiques du pancréas.

- En 1940, FARBER est à même de confirmer, sur un grand nombre d'observations anatomo-pathologiques la réalité de l'engorgement des cellules à mucus, cause principale des troubles présentés par ces sujets. Ce fait est rapproché des images d'obstruction déjà notées au niveau des canaux pancréatiques ; ce phénomène de "mucose" (BODIAN) est alors interprété comme le lien possible entre les manifestations digestives et respiratoires de l'affection.

- En 1944 FARBER et SCHWACHMANN proposent d'utiliser le terme de mucoviscidose pour la désigner.

- En 1951 ANDERSEN et KESSLER découvrent que parmi douze nourrissons, d'apparence bien portants, décédés de coup de chaleur, sept sont porteurs de lésions anatomo-pathologiques typiques de mucoviscidose, sans que l'on trouve d'interprétation immédiate à ce fait.

- En 1953, la physiopathogénie de ces accidents est ébranlée par la découverte de Di SANT-AGNESE et DARLING qui touche à la composition électrolytique de la sueur et de la salive de ces malades, anormalement riches en ions chlore et sodium ; ce phénomène fournit une explication à la fréquence des coups de chaleur décrits par ANDERSEN et KESSLER.

La maladie intéresse donc, non seulement les glandes muqueuses, mais l'ensemble des glandes à sécrétion exocrine.

La découverte de l'anomalie sudorale bouleverse les conditions du diagnostic avec l'introduction d'un test d'exécution simple et d'une fidélité presque parfaite : le test de la sueur.

Depuis, les travaux se multiplient, visant à définir les limites nosologiques, la génétique, la physiopathogénie du syndrome, et essaient de saisir la nature profonde des anomalies du mucus, la signification des anomalies sudorales.

- Les études anatomo-pathologiques ont permis de préciser :

1°- que les lésions broncho-pulmonaires ne sont pas malformatives, mais évolutives, liées

directement aux perturbations des sécrétions bronchiques, aux infections et surinfections que celles-ci provoquent.

2°- que les lésions du pancréas comportent une dilatation kystique des acini et canaux excréteurs, avec atrophie du parenchyme exocrine, la présence de dépôts mucoïdes dans ces dilatations, et une fibrose interstitielle systématisée à la lobulation normale de l'organe. Cette fibrose renferme quelques foyers inflammatoires. Ces lésions ne se comportent pas comme une malformation fixe mais sont évolutives. Ainsi, après une certaine évolution, la glande est atrophique, réduite à un bloc sclérolipomateux dans lequel ne persistent que les îlots de Langerhans presque toujours intacts, et des canaux excréteurs dilatés, pleins de dépôts mucoïdes.

Etant donné l'extrême remaniement du parenchyme pancréatique, on peut s'étonner que seuls les îlots de Langerhans conservent leur intégrité et que le diabète soit rare.

L'observation que nous présentons relate la survenue d'un diabète au cours de l'évolution d'une mucoviscidose. Le problème est de savoir si le diabète représente une simple coïncidence ou bien une extension anatomique anormale de la maladie.

-:-

- II -

OBSERVATION

-:-

Patrick L... est un premier enfant, né le 3 septembre 1965, au terme de 8 mois d'une grossesse normale. Il est né par le siège sans incident. Il a crié immédiatement, n'était pas cyanosé, n'a pas eu besoin de réanimation. Il pesait 2,800 kg. Il a été nourri au sein pendant plus d'un mois, puis au lait artificiel (Gallia sec bleu demi écrémé). L'introduction de farine Sinlac s'est faite à 2 mois. L'enfant a eu une prise de poids normale. Il a reçu le B.C.G. par scarification le 22.10.1965. Il a souri pour la première fois à l'âge de 6 semaines.

L'étude de ses antécédents familiaux est négative. Son père, né en 1937, fils unique, plombier, est bien portant. Sa mère née en 1940, fille unique, expéditionnaire est bien portante. Ses parents ne sont pas consanguins. Il n'y a pas de diabète connu dans la famille. Patrick est le seul enfant pour l'instant.

L'histoire de la maladie débute précocement. En effet, dès sa sortie de clinique au 7e jour, on note l'apparition d'une toux, associée à des éternuements, sans rhinorrhée importante, sans fièvre et sans dyspnée. Ce fait ne retient pas l'attention d'autant que l'examen clinique est normal.

A la fin du mois d'octobre 1965, vers l'âge d'un mois, apparaissent des vomissements post-prandiaux précoces. Le poids est alors de 3,840 kg (-25 p.cent). Les selles sont normales. La toux persiste inchangée. Plusieurs traitements symptomatiques sont sans effet.

A la fin du mois de novembre 1965, la courbe de croissance, favorable au début, se casse et stagne : en un mois l'enfant n'a pris que 40 g, malgré une alimentation correcte. L'enfant pèse 3,900 kg, n'a plus de vomissement. La toux s'aggrave, tant dans sa fréquence, que dans la durée de ses accès (30 minutes environ), et s'associe à une dyspnée surtout nocturne. L'enfant est apyrétique.

Patrick est hospitalisé dans notre service, le 29 novembre 1965, jusqu'au 26 mars 1966 pour une pneumopathie. Il est âgé de 2 mois 3 semaines.

La toux est devenue incessante, coqueluchoïde, avec une polypnée à 80 par minute, un tirage intercostal, un battement des ailes du nez, sans cyanose. L'auscultation pulmonaire révèle un foyer de râles fins du sommet droit et quelques crépitants dans l'aisselle.

La gorge est propre. L'enfant est apyrétique. On note une hypotrophie importante : le poids est de 3,900 kg (soit -35 p.cent) et la taille de 56,5 cm. On remarque l'existence de cernes oculaires, mais il n'y a pas de pli cutané. On ne trouve pas de signe de rachitisme, et pas d'hippocratisme digital. L'abdomen est souple, sans hépatomégalie. La rate est palpée.

L'examen radiologique révèle une opacité du sommet droit, dense, homogène, siégeant dans les lobes apical et dorsal du lobe supérieur.

Il n'y a pas de ligne bordante, mais par contre, un certain degré d'emphysème considéré comme de compensation. Le coeur est de volume normal.

La NFS montre :
3 700 000 G.R. avec 11,50 g Hg
13 200 G.B. avec 50 % PN.

Il y a une hypoprotidémie à 63 g°/$_{oo}$

avec albumine 57 %
α_1 globuline 3 %
α_2 globuline 15 %
β globuline 11 %
γ globuline 14 %
rapport $\frac{\beta}{\gamma} = 1,30$

Le taux de prothrombine est à 50 p.cent.
On ne trouve pas de sucre ou d'albumine dans les urines.

Le diagnostic évoqué est celui d'une pneumopathie virale avec surinfection. L'enfant est mis à un traitement associant la pénicilline (2 millions/jour), la colimycine (400 000 u/j) et le cortancyl (8 mg/j, soit 2 mg/kg/j), sans que l'on note d'amélioration tant fonctionnelle que physique, mais sans aggravation: l'enfant a des accès de toux moniliforme, très prolongés, avec polypnée, sans cyanose. Les signes d'auscultation persistent. La radiographie pulmonaire montre un aspect d'atélectasie associée à des signes d'emphysème.

On envisage alors une mucoviscidose qui expliquerait, outre la résistance au traitement, l'augmentation de l'espace clair rétro-sternal, l'hypotrophie : poids à -35 p.cent, avec stagnation pondérale depuis plus d'un mois.

Le diagnostic de coqueluche est éliminé par l'absence de contage et de quintes vraies, la

polynucléose variant de 49 p.cent à 65 p.cent, pour une leucocytose allant de 9 000 à 13 200 G.B./mm3, et la négativité de la recherche du bacille de Bordet-Gengou.

Au bout de quinze jours d'hospitalisation, l'état pulmonaire clinique et radiologique reste inchangé, mais la détérioration de l'état général oblige à perfuser l'enfant.

Deux tests de la sueur, demandés dès les premiers jours, confirment alors le diagnostic de fibrose pancréatique : le premier, dont les résultats sont parvenus le 14.12.1965, montre un taux du chlore à 115 mEq et 170 mEq ; le second (le 22.12.65) donne un taux du chlore à 114 mEq et 220 mEq.

Le 15 décembre 1965, on décide alors de traiter l'enfant par :

1°- des aérosols de sérum physiologique contenant :
un mucolytique (propylène glycol)
un vasoconstricteur (néosynéphrine)
un bronchodilatateur (aleudrine)

2°- des aérosols de N-acétyl-cystéine, 3 fois par jour, suivis d'une kinésithérapie respiratoire à base de clapping, vibrations, aspirations, drainage.

3°- suivie d'aérosols de néomycine

4°- un régime hyperprotidique

5°- une couverture antibiotique de tétracycline mycostatine par voie générale

6°- une gymnastique respiratoire.

On explore les fonctions pancréatiques et respiratoires.

- La recherche d'un déficit pancréatique fut négative :

. les selles sont d'aspect pâteux, mais de poids normal : 40 g/jour
. le débit fécal des graisses est de 1,85 g/jour
. l'activité trypsique est normale : une dilution au 1/40e attaque la gélatine
. après absorption de lipiodol per os, l'élimination urinaire d'iode est normale.

De façon systématique, on donne des extraits pancréatiques. L'enfant reçoit de la viokase à la dose de 2 c à c/jour, du 11 au 16 janvier 1966, date à laquelle on arrête ce traitement que l'on ne juge pas nécessaire de poursuivre.

- On établit un bilan des lésions pulmonaires par :

1°- des tomographies qui montrent une attraction de la trachée à droite, avec rétraction du lobe supérieur, que l'on interprète comme une image d'atélectasie.

2°- une bronchoscopie (25.1.1966) qui révèle que l'orifice lobaire supérieur droit donne issue à du pus franc. A quatre reprises, on injecte 2 cm3 de mucomyst, et l'on réaspire, l'enfant étant mis en position latérale droite.

3°- la bronchographie lipiodolée qui confirme l'atélectasie du sommet droit par obstruction de la lobaire supérieure, dont les contours sont irréguliers, avec encoche et rétrécissement.

4°- les recherches virales ont été négatives, de même les recherches de germes ; mais à deux reprises on a trouvé un candida albicans dans

les bronches. Plusieurs tubages à la recherche de BK se sont avérés normaux, les cultures sur Lowenstein sont revenues négatives.

EVOLUTION

Au bout de quatre mois d'hospitalisation, l'enfant a grossi d'un kilogramme et grandi de 3,5 cm. Il a six mois et demi, pèse 4,800 kg (-40 p.cent), mesure 60 cm. Son développement psycho-moteur est normal. Son régime alimentaire est composé de cinq repas à base de végélact C, bouillie à la végélose, potage et purée viande. Il reçoit une quantité correspondant au 1/10e de son poids en grammes, plus 250 grammes. La vitaminothérapie comporte trois gouttes de vitadone chaque jour.

L'enfant est amélioré, bien qu'il persiste une polypnée, un foyer supérieur droit de râles fins. L'image du sommet droit a peu diminué, et l'on observe des opacités granuloréticulées à gauche.

Pendant toute l'hospitalisation, il n'a pas été retrouvé de sucre, d'acétone ou d'albumine dans les urines.

Le 26 mars 1966, l'enfant quitte le service, à l'âge de six mois et demi. Le traitement à base d'aérosols, kinésithérapie, antibiotiques (tétracyne, mycostatine) sera poursuivi à domicile. On y adjoint une injection de gammaglobulines toutes les trois semaines, et la vaccination par le tétracoq.

Par la suite, des clichés pulmonaires pratiqués régulièrement, montrent la persistance du foyer droit, variant avec des surinfections fréquentes, malgré le traitement prolongé et la gymnastique respiratoire.

Patrick est hospitalisé la seconde fois, du 19 mai 1966 au 24 mai 1966 pour une pneumopathie aiguë. Il est alors âgé de neuf mois, pèse 6,650 kg (- 25 p.cent), a un périmètre cranien de 44 cm, un périmètre thoracique de 43 cm. Il se tient assis seul.

L'auscultation révèle de petits râles fins, bilatéraux, prédominant nettement au sommet droit, et quelques sibilances. La recherche de BK est toujours négative, même à la culture. Il n'y a pas de sucre, d'albumine ou d'acétone dans les urines.

L'épisode infectieux régresse en quelques jours avec de la pénicilline (2 millions par jour), de la colimycine (500 000 u/j) et la poursuite du traitement local. L'enfant rentre chez lui le 24 mai 1966.

A la fin du mois de septembre 1966, l'enfant âgé de 13 mois, pèse 10,100 kg, mesure 70,5 cm. Il a rattrapé son retard pondéral. Il se tient debout depuis deux mois et commence à marcher. Le thorax est un peu globuleux. Le foyer de râles fins du sommet droit persiste. L'opacité radiologique du sommet droit a par contre nettement diminué, probablement par rétraction du lobe supérieur. L'examen de l'abdomen et le transit sont normaux.

En décembre 1966, une recrudescence prolongée de la toux, fait utiliser sans succès la staphylomycine (0,50 g/j), la pénicline (4 gélules/j) et la mycostatine (3 c/j). On ne retrouve pas de germe dans l'expectoration.

La troisième hospitalisation a lieu du 12 janvier 1967 au 22 janvier 1967 pour une bronchiolite associée à une éruption de type viral. Il n'y a pas de retentissement cardiaque. L'exa-

men de l'abdomen est normal. La radiographie pulmonaire montre la disparition de l'opacité du lobe supérieur droit, une grisaille du lobe basal postérieur, un petit emphysème des bases et de la région rétro-sternale inférieure. L'enfant est alors âgé de seize mois, pèse 10,700 kg, mesure 71 cm. Le contrôle de la vaccination BCG, par un patch, est positif. La NFS souligne la leucopénie à 3 800. Il n'y a pas d'anémie. La vitesse de sédimentation est normale. Le tubage gastrique est normal, les recherches virales sont négatives. La calcémie est de 92 mg°/$_{oo}$, la phosphorémie de 45 mg°/$_{oo}$; les phosphatases sont chiffrées à 25 unités. L'ionogramme sanguin donne un taux d'hématocrite à 40 p.cent, un pH = 7,43, Na^+: 139 mEq°/$_{oo}$, K^+ 4,6 mEq°/$_{oo}$, Cl^- : 107 mEq°/$_{oo}$, RA = 15 mEq soit 35 volumes, l'urée :0,23 g°/$_{oo}$, la protidémie à 72 g°/$_{oo}$ et 66 g°/$_{oo}$.

Il n'y a pas de sucre, d'acétone, d'albumine dans les urines. L'activité trypsique est normale, positive jusqu'à une dilution au 1/40e. L'élimination d'acides gras dans les selles est de 0,65 g/jour.

L'enfant est perfusé pendant 7 jours, avec une solution de glucosé isotonique contenant les électrolytes habituels, du gluconate de calcium et des antibiotiques : pénicilline (10 millions/j), lincocine (600 mg/j), kéflin (0,40 g/j).

Le traitement sera poursuivi par voie orale, et comportera du cortancyl (15 mg au début, baissé progressivement, arrêté en 6 jours), potassion, tétracycline (0,75 g/j), pénicline (1 g/j), mycostatine (3 c/j). On décide d'ajouter des extraits pancréatiques le 17.1.1967 : cotazymendo (3 comprimés par jour).

Tout rentre dans l'ordre, et l'enfant quitte le service le 22 janvier 1967, avec le traitement habituel (aérosols - kinésithérapie - gammaglobulines toutes les trois semaines - hexacycline qui remplace la pénicline), auquel on ajoute une vitaminothérapie par l'adégic (10 gouttes/j) et l'opothérapie de substitution par le cotazymendo (3 c/jour).

L'enfant est suivi par la suite en consultation, régulièrement.

Il n'y a pas d'incident jusqu'au 17 août 1967, Patrick est alors âgé de vingt trois mois, pèse 10,700 kg, mesure 87 cm. En 10 mois il a grossi de 600 grammes et grandi de 16 centimètres.

On est frappé par l'existence d'une polydipsie à deux litres d'eau par jour, une polyurie avec incontinence, un amaigrissement récent de 400 grammes, des troubles du caractère. L'enfant est agité, dort mal, mange peu, a une anorexie récente rebelle. On décide de l'explorer (voir tableau 1). Faits troublants : sucre, albumine, acétone ne sont pas retrouvés dans les urines à trois reprises, la glycémie à jeûn, faite à l'hôpital Trousseau est de 0,75 g°/$_{oo}$, le bilan hydrique est satisfaisant.

Les urines étant infectées par du protéus, on traite par de la colimycine (1 million/j en deux fois). Le traitement respiratoire n'est pas modifié.

L'asthénie et la polydipsie vont croissants.

- Le 23 août 1967 l'enfant est toujours fatigué polydipsique, polyurique et il vomit. Il n'est pas deshydraté. L'examen clinique est normal. Le pH urinaire est à 5. On ne retrouve

Tableau 1 : Examens pratiqués dans les 6 jours ayant précédé le début du diabète

EXAMENS \ DATES	18 août 1967	19 août	20 août	21 août	23 août	24 août
glycémie à jeûn	0,75 g°/₀₀					2,80 g°/₀₀
bilan hydrique - apport de boissons - diurèse des 24h	 1000 cc 1000 cc	 2000cc 1250cc	 1750cc 1000cc			↓ Début du diabète par un coma acido-cétosique
culot urinaire	protéus					
recherche de sucre dans l'urine	0			0	0	+++
recherche d'acétone dans l'urine	0			0	0	++
recherche de l'albumine dans l'urine	0			0	0	
pH urinaire					5	

pas de sucre, d'albumine, d'acétone dans les urines.

- Le lendemain 24 août 1967 Patrick est hospitalisé pour la 4e fois (jusqu'au 23 septembre 1967). Il a 2 ans, pèse 10,700 kg, mesure 87 cm. Il est dans un état précomateux : très abattu, les yeux creux, présente des phases d'agitations, une polypnée à 75/mn. L'examen clinique est par ailleurs normal.

Les premiers examens complémentaires confirment le coma diabétique acido-cétosique.

dans les urines sucre +++ acétone ++
dans le sang glycémie 2,80 g/l
RA 8 vol. soit 4 mEq°/$_{oo}$
pH 7,18
hématocrite 42 %
Na^+ 126 mEq
K^+ 4,3 mEq
Cl^- 104 mEq

On reprend alors l'interrogatoire :
- les antécédents familiaux sont négatifs, il n'y a pas de diabète connu dans la famille.
Le traitement d'urgence va comporter :

1°- de l'Insuline ordinaire 5 unités en IV toutes les 2 heures puis en sous-cutané (il en recevra 13 u de 15 h à 0 h).

2°- Une réhydratation d'abord au sérum bicarbonaté à 14°/$_{oo}$ (250 cc) puis au glucosé isotonique (250 cc) avec 2,50 g de ClNa et enfin 500 cc de glucosé hyper à 10 p.cent (avec 2,25 g de lactate de potassium, 3 g de ClNa, du gluconate de Ca).

[sur le tableau n°2 sont consignés les résultats des recherches de sucre, acétone dans les urines et de l'insulinothérapie appliquée pendant les douze premiers jours de l'évolution du diabète.

Tableau 2 : Diverses recherches du sucre et acétone dans les urines. Insulinothérapie (début du diabète) appliquée pendant la 4e hospitalisation

Heu-	24.8.67			25			26			27			28			29		
res	S	AC	IO	S	AC	IO	S	AC	IO	S	AC	IO	S	AC	IO	S	AC	IO
23																		
22										0	+	0				+	++	0
21													++	+	0			
20	++	++	3u	++	+	2u	0	+	0									
19																		
18																+++	+	0
17	++	+++	5u										0	+	0			
16				+	+	2u				0	+	0						
15	+++	++	5u													+++	++	0
14							+	+	3u	0	+	0	0	+	0			
13																		
12				+	++	2u	0	+		++	+	0	+	+	0	+++	++	6u Novo
11																		
10				+	+	0												
9																		
8							+	++	2u	++++	0	3u	+++	+	0	++++	++	2u
7				+	++	3u												
6																+++	0	0

Tableau 2 : (suite)

Heu-	30.8.67			31			1.9.67			2			3			4		
res	S	AC	IO	S	AC	IO	S	AC	IO	S	AC	IO	S	AC	IO	S	AC	IO
23	0	0	0				+++	0	0									
22																+++	0	
21																		
20				0	0	0	+++	0	0	++	0		+	0				
19	+	0	0													+++	0	
18																		
17																		
16	++	0	0	+	0	0				++	0		+	0		++	0	
15																		
14							+++	0	0									
13																		
12	++++	0	0	0	0	0							0	0		+	0	
11										++	0							
10																		
9																		
8	+++	+	6u Novo	+++	0	6u Novo	+	0	6u Novo	0	0	6u Novo	++++	0	6u Novo	++	0	6u Novo
7																		
6	+++	+	2u															

Tableau 2 : (suite)

Heu-	24.8.67			25			26			27			28			29		
res	S	AC	IO	S	AC	IO	S	AC	IO	S	AC	IO	S	AC	IO	S	AC	IO
5													++	0				
4							++	+	2u									
3				++	+	3u												
2										0	++	2u	+++	0	3u	+++	0	0
1																		
0				+++	+	2u	+	+	2u									

Tableau 2 : (suite)

Heu-	30.8.67			31			I.9.67			2			3			4		
res	S	AC	IO	S	AC	IO	S	AC	IO	S	AC	IO	S	AC	IO	S	AC	IO
5				++	0	0				+++	0							
4							+	0	0				+++	0		++	0	
3																		
2	+	+	0	0	traces	0										++	0	
1																		
0													+++	+	2u	++	0	

sur le tableau n°3 on peut trouver les résultats des examens complémentaires pratiqués pendant cette 4e hospitalisation.]

Le soir, l'enfant est amélioré, la RA est à 30 volumes, la glycémie à 3,35 g, l'ionogramme sanguin inchangé. On donne un traitement antibiotique par la pénicilline 1 million/j pendant 12 j.

- Le lendemain 25 août, l'examen clinique est identique, le pH et la RA tendent à se normaliser, la glycémie est à 2,40 g. L'enfant recevra 14 u en IO en sous-cutané, ainsi que des jus de fruit.

- Le 26 août tout est rentré dans l'ordre. L'enfant reçoit 9 u IO.

- Le 27 août soit trois jours après le début du coma la perfusion est arrêtée. L'insulinothérapie est poursuivie à 5 u le 27, et 3 unités le 28.

- Le 29 août l'enfant reçoit :
1°- un régime normal de quatre repas apportant chacun environ 50 g de glucides. Le régime est de 1190 cal (207 g d'hydrate de carbone, 10 g de lipides et 38 g de protides que l'on passera à 50 g le 8 septembre).

2°- une insuline retard Novomixte 6 u donnée chaque matin à 8 h.

Un examen de selles révèle alors un déficit en trypsine : il n'y a pas d'attaque de la gélatine même à une dilution au 1/5e mais comme l'examen de cette activité trypsique n'a plus guère de valeur chez l'enfant de plus d'un an, l'on ne tient pas compte de ce résultat. Aucune étude de la fonction exocrine du pancréas n'est faite.

Quant aux problèmes pulmonaires les manifestations cliniques sont toujours les mêmes : foyers de râles fins du sommet droit. On retrouve du protéus dans l'expectoration. L'image thoracique est par contre normale. Le dosage du fer sérique étant à 65 γ /100 ml on prévoit une étude de l'absorption digestive du fer marqué (elle se montrera nulle le 7 octobre 1967).

- L'enfant quitte le service le 23 septembre 1967 à l'âge de 2 ans 20 jours, avec un régime alimentaire libre, une insulinothérapie par la novomixte à 6 unités au début, des extraits pancréatiques de cotazymendo (4 c/j) en plus du traitement respiratoire habituel.

Patrick est très bien soigné par sa mère qui a parfaitement compris le maniement de l'insuline en corrélation avec les quatre recherches quotidiennes de sucre et d'acétone dans les urines.

L'enfant est suivi régulièrement à la consultation.

- Le 28 septembre 1967, à l'occasion d'un épisode respiratoire infectieux obligeant à remplacer l'Hexacycline par la Pénicilline survient une poussée diabétique avec acétone et sucre ++++ dans les urines. L'enfant boit et mange beaucoup. Les doses d'insuline sont passées à 9 unités puis augmentées progressivement d'une unité tous les dix jours environ. Ainsi l'enfant reçoit 15 u le 14 novembre 1967, 22 unités à partir du 15 décembre et se stabilise à cette dose. On change l'antibiothérapie : on remplace l'hexacycline par la pénicilline.

- Du 29 septembre 67 au 25 janvier 68, l'on ne découvrira pas d'acétone dans aucun des quatre échantillons quotidiens. Pendant toute cet-

Tableau 3 - Divers examens complémentaires de la 4e hospitalisation

Jours	24.08.67			25	26	27		28	29		
Heures	15h	17h30	22h30	18h	16h	10h30	16h30		8h	16h	22h
N.F.S.	GR: 4 600 000 GB: 18 000 PN: 49 E: 1 L: 46 M: 4										
pH	7,18			7,38		7,45				7,42	7,50
RA mEq°/°°	4	4,2	13,5	15	19	22,5	21	20	11,5 faux	26	27
Cl^- mEq°/°°	104	102	98	103	109	103					
Na^+ mEq°/°°	126	126	126	128	143	130					
K^+ mEq°/°°	4,3	4,2	4,3	4,3	5,1	4,1					
Protides g°/°°											
Urée g°/°°				0,22	0,19						
Glucose "	2,80	3	3,35	2,40	2,75	0,38	0,64	0,40	3,30	0,50	0,75
Hémat. %	42	41		38	35	38					
Hémoglobine											
Fer sérique											
Activité											

Jours	30.8.67		31		1.9.67		2		3		4	5	6
Heures	8h	16h	M	S	M	S	M	S	M	S	18h		
pH	7,45	7,46	7,47	7,48	7,45	7,45	7,44		7,40	7,42	7,40	7,40	
RA mEq°/oo	21,5		22	21,5	20	20	20	20,5	19,5	20	19	19,5	18
Cl^- mEq°/oo													
Na^+ mEq°/oo													
K^+ mEq°/oo													
Protides g%													
Urée g°/oo													
Glucose g°/oo	2,20	0,36	1,3	2,6		2,05	0,85	3,30	0,93	1,47	1,40 3 à 18 h	1,40	2,62 à 4h30 1,50 à 12h
Hémat.%													
Hémoglob.												10,1%	
Fer sér.													65 γ%
Act.tryps.												nulle même au 1/5e	

Tableau 3 : (suite)

Jours	24.08.67	25	
Heures	15h 17h30 22h30	18h	
Diurèse	150	800	
pH		7,5	
Urée °/oo		8	
24 h		6,4	
Cl^- °/oo		1,23	
24 h		0,98	
Na^+ °/oo		1,10	
24 h		0,88	
K^+ °/oo		1,30	
24 h		104	
Hématies/mn	583		
Leucocytes/mn	83		

te période la glycosurie a toujours persisté le plus souvent à quatre croix, sauf une quinzaine de fois. L'enfant n'a pas présenté de malaise. Le diabète semblait relativement équilibré.

- Le 25 janvier 1968 l'enfant présente une poussée d'infection respiratoire. On trouve une opacité sus et rétro claviculaire droite, postérieure, très marquée et dans le lobe moyen une traînée opaque qui suit la scissure inférieure. On institue un traitement par la pénicline 1 g/j pour une semaine. Le diabète est équilibré avec une dose voisine de 22 unités de Novomixte par jour.

Le 31 janvier 1968 Patrick est hospitalisé pour la 5e fois (jusqu'au 2 mars 1968) pour une nouvelle surinfection pulmonaire du sommet droit. Il est âgé de 2 ans 5 mois, pèse 12,400 kg mesure 87 cm. L'enfant est fébrile à 39° depuis 3 jours, tousse abondamment. A l'examen, les râles fins du sommet droit sont plus étendus que d'habitude. Le murmure vésiculaire est légèrement diminué. Il n'existe ni dyspnée, ni cyanose. La gorge est rouge sans signe de Koplick. La radiographie montre un thorax globuleux à côtes horizontales, une grisaille non homogène du sommet droit, du lobe apico-dorsal, une discrète grisaille du lobe paracardiaque droit, quelques traînées hilifuges dans le lobe moyen gauche.

L'examen des crachats révèle du staphylocoque pathogène.

Le diabète est en équilibre particulièrement instable.

Le 29 janvier l'enfant était en acidose avec acétonurie, à plusieurs reprises, puis se compense le 1er février. La glycémie est à 1,35g°/$_{oo}$,

la RA à 19 mEq°/$_{oo}$, le Na : 135 mEq°/$_{oo}$, l'amylasémie à 160 u [le tableau 4 groupe les divers examens complémentaires pratiqués pendant cette 5e hospitalisation.]

Tableau 4 : Autres examens complémentaires pratiqués pendant la 5e hospitalisation

Hématocrite	40 % le 31.01.1968
Ionogramme sanguin	Na^+ = 135 mEq/l K^+ = 4,6 le 31.1.1968 Cl^- = 98 RA = 19,5 soit 44 volumes
Urée sanguine	0,20 g/l le 31.1.68
Amylasémie	160 unités le 14.2.68
Test au Lipiodol	élimination nulle le 23.2.68

Les signes pulmonaires régressent après 5 jours d'antibiothérapie (Pénicilline 2 M, streptomycine 0,50 g) bien que l'enfant continue à tousser. On maintient la couverture antibiotique en prenant le relai par la Pénicline (1 g/j) on continue la Novomixte à 22 u en une seule injection matinale.

Par ailleurs les fonds d'yeux sont normaux. La fonction rénale n'est pas atteinte, il n'y a pas de protéinurie, l'urée sanguine est normale. Les cycles glycémiques montrent une hypoglycémie du matin et une hyperglycémie importante dans l'après-midi alors que la glycosurie des 24 h est acceptable ($\neq$ 20 g/24 h). On décide le passage à l'insuline ordinaire (16 u/j)

et IPZ (10 u/j) dont les doses seront toujours adaptés en fonction de la glycosurie.

[Le tableau 5 groupe les résultats des cycles glycémiques et des glycosuries fractionnées pratiqués pendant cette 5e hospitalisation, le tableau 6 résume les glycémies faites pendant les changements de l'insulinothérapie.]

D'autre part l'épreuve au lipiodol qui était normale le 6 janvier 1966 montre une absence complète de l'élimination iodée dans les urines le 23.2.68. Aussi et bien qu'il n'y ait pas eu de tubage duodénal, on peut pratiquement affirmer l'insuffisance pancréatique exocrine. Il faut noter que l'enfant recevait des enzymes pancréatiques (cotazymendo 4 c/j) tous les jours depuis le 17 janvier 1967.

Le 2 mars 1968 l'enfant est guéri de sa poussée d'infection respiratoire. Il pèse 13,100 kg. Il quitte le service avec une insulinothérapie (16 IO + 16 u IP2) des extraits pancréatiques et le traitement habituel.

L'équilibration du diabète se révèle difficile l'enfant faisant 8 jours après une série d'accidents hypoglycémiques le matin. La maman réduit la dose d'IPZ à 11 u, l'insuline ordinaire est maintenue à 20 unités.

En avril 1968 l'enfant tousse beaucoup, par quintes. A l'auscultation on perçoit des râles à droite. La perte de poids et de l'appétit est liée à une infection broncho-pulmonaire larvée que l'on traite par de la Céporine (1 ampoule ½/j) pendant 1 mois. La glycémie est à 1,75 g°/oo.

Tableau 5 : Cycles glycémiques et glycosuries fractionnées pendant la 5e hospitalisation

	2.02.68				10.02.68				15.02.68			
Heures	8h	12h	16h	20h	8h	12h	16h	20h	8h	12h	16h	20h
Cycle glycémique en g°/₀₀	0,39	3,60	3,62	1,92	1,55	4,50	4,40	3,45	2,62	4,08	1,62	1,15
Glycosurie fractionnée												
Diurèse	60	200	125	40					220	50	50	60
Glycosurie g°/₀₀	6,48	5,55	8,10	12,12					55,5	64,8	48,6	7,8
g/volume									12,21	3,24	2,43	0,60

Tableau 5 : (suite)

Heures	19.02.68				23.02.68				1.03.68			
	8h	12h	16h	20h	8h	12h	16h	20h	8h	12h	16h	20h
Cycle glycémique en g°/oo	1,72	3,20	4,75	3,12	0,37	3,52	5,78	1,75	0,35	2,35	5,20	1,40
Glycosurie fractionnée												
Diurèse	375	175	300		90	350	270	100	80	200	110	140
Glycosurie: g°/oo	55,6	55,6	77,8		48,61	55,55	64,81	55,55	43,2	55,55	35,35	43,20
g/volume	20,85	9,73	23,34						3,45	11,11	3,5	6,04

Tableau 6 : Dosages de glycémie pendant la période de changement de l'insulinothérapie au cours de la 5e hospitalisation

Jours	Glycémie g°/oo	Insuline
31 janvier 68	1,35	
1er février 68	12h 3,50	
2 février	8h 0,39	22 unités/j
3 février	2,35	Novo Mixte
4 février	3,40	
5 février	2,62	
7 février	0,48	
8 février	9h 0,82	
9 février	2,50	
11 février	8h 1,55	
12 février	3,85 (pas à jeûn)	
13 février	3,80 (pas à jeûn)	20 u/j }
14 février	4 (pas à jeûn)	33 u/j } insuline
15 février	2,62	33 u/j } ordi-
16 février	0,56	33 u/j } naire
17 février	2,20	33 u/j }
22 février	3,80	insuline ordinaire 10 u/j
26 février	4,25	IPZ 10u/j

- La sixième hospitalisation a lieu du 7 avril 1968 au 12 juin 1968, pour équilibrer le diabète.

Depuis une dizaine de jours, les besoins en insuline diminuant, avaient incité la mère à baisser insuline ordinaire et IPZ : le 23 mars à 14 unités d'insuline ordinaire et 8 unités d'IPZ, le 4 avril 10 unités d'insuline ordinaire et 1 IPZ. Depuis le 5 avril, à la suite d'un épisode d'anorexie, de vomissements répétés, on retrouve en abondance du sucre et de l'acétone dans les urines (malgré le passage à 13 unités d'insuline ordinaire et 4 unités d'IPZ).

Lors de cette sixième hospitalisation, le 7 avril 1968, Patrick a 2 ans 7 mois, pèse 13 kg, mesure 87 cm. Il est atteint d'une toux grasse, fréquente, avec un petit tirage sus-sternal et sus-claviculaire, sans cyanose. A l'auscultation, on localise un foyer de râles crépitants dans le lobe supérieur droit. On institue une perfusion d'antibiotiques.

Du 7 avril au 12 avril 1968, on rééquilibre le diabète [cf.tableau 7] . L'enfant n'a pas de malaise. Le 12 avril on donne 5 unités d'IPZ et 13 unités d'insuline ordinaire ; le régime alimentaire est pauvre en lipides, fixe en glucides, apportant 1200 calories (57 g de protides - 15 g de lipides et 200 g de glucides en quatre repas).

Le 17 avril, on note pour la première fois, une réaction pleurale du côté droit, avec un niveau horizontal et un cul-de-sac émoussé. Dans l'expectoration, on trouve du staphylocoque. Les injections d'antibiotiques posant des problèmes de résorption, on donne de la pyostacine par la bouche.

Tableau 7 : Recherche de sucre et d'acétone dans les urines.
Insulinothérapie du 7 avril 1968 au 20 avril 1968

	7 av.68			8			9			10			11			12			13		
	S	A	I	S	A	I	S	A	I	S	A	I	S	A	I	S	A	I	S	A	I
23h																					
22	4+	0																			
21	4+	∓																			
20	4+	∓		++	0		++	0		+++	0		++	0		+++	0		++	0	
19	4+	+																			
18	4+	+																			
17	4+	+																			
16	4+	+		tr	0		++	0		+++	0		+++	0		0	0		+++	tr	
15	4+	+																			
14	4+	+																			
13	4+	++	13																		
			IO																		
12			4IPZ	3+	0		+++	0		++++	0		+++	tr		++	0		+++	0	
11																					
10				4+	0																
9				IO	13																
8				4+	tr		++	0		+++	0		++	++		+++	tr		+++	0	
				IPZ	4																
7				4+	0		IO	11			11			11			13			13	
6							IPZ	6			6			6			5			5	
5-4	néant																				
3				4	IO																
2				4+	0																

Tableau 7 : (suite)

	14			15			16			17			18			19			20		
	S	A	I	S	A	I	S	A	I	S	A	I	S	A	I	S	A	I	S	A	I
23h																					
22																					
21																					
20	+++	0		++	tr		++	0		+++	tr		+++	0		++	tr		++++	0	
19																					
18																					
17																					
16	+++	0		+++	tr		++	0		+++	tr		++	0		+++	tr		++++	0	
15																					
14																					
13																					
12	++	0		+++	0		++	0		++++	0		+++	0		++++	0		++	0	
11																					
10																					
9																					
8	tr	0		++++	0		+++	0		++++	0		++++	tr		+	0		+++	0	
7		13			13			13			13			13			13			13	
6		5			5			5			5			5			5			5	
5																					
4																					
3																					
2																					
1																					
0																					

Après une amélioration passagère, devant la persistance des images pulmonaires, on ajoute de la céporine. En trois jours, la température se normalise, puis augmente de nouveau. On est obligé d'utiliser les antibiotiques en perfusi intra-veineuse, avec du bristopen (1,20 g) et de la céporine (0,50 g) ; on laisse la pyostacine per os.

Le 28 avril, on hésite, puis on renonce à ponctionner cette matité, car elle se confond avec la matité hépatique.

Le 3 mai 1968, l'enfant a une polypnée à 70 par minute, avec un petit tirage sus-sternal. On perçoit des crépitants à la base gauche, des râles humides aux deux temps dans tout le champ pulmonaire. La matité de la bas droite est identique. La courbe thermique est imparfaite, avec des petits décalages à 37°5; la toux persiste, cependant plus discrète.

Quant au diabète, la glycosurie demeure relativement importante, d'environ 26 g/24 h (cf. tableau 8).

On maintient cependant les doses d'insuline (12 unités d'insuline ordinaire - 5 unités d'IPZ), par crainte de voir survenir des accidents hypoglycémiques. Par la suite, l'importance de la glycosurie, la présence de corps cétoniques dans les urines obligeront à augmenter les doses.

Le 25 mai, l'enfant présente une éruption morbiliforme généralisée, par allergie médicamenteuse. Le foie atteint dix centimètres sur la ligne mammelonnaire. On palpe des adénopathies disséminées. L'éruption disparaît après l'arrêt de l'eunobiol (nouvel extrait pancréatique que l'on avait introduit dans le traitement le 23 mai).

Le 29 mai, les nouveaux clichés pulmonaires revèlent une diminution de l'opacité de la base droite, des opacités non homogènes paratrachéales droites, des images claires que l'on retrouve également dans la région sus-diaphragmatique droite. Ces images claires évoquent des bronchectasies.

Par ailleurs, l'examen médico-psychique souligne un retard de langage isolé, évalué à 15 mois pour 2 ans 9 mois d'âge réel. Ce retard est attribué à la fréquence des séjours hospitaliers.

Les électrocardiogrammes pratiqués (le 10.4.68 et 18.5.68) sont normaux.

La stéatorrhée est de 0,5 g/j le 11 avril, 6,43 g/j le 10 mai (il faut noter que l'enfant n'a plus de régime lacté à cette date là).

Le poids des selles est très variable, mais important (187 g - 275 g - 181 g - 630 g). Il y a de nombreuses fibres musculaires peu ou pas digérées dans les selles (20.5.68). L'urée est normale. L'hématocrite varie de 41 p.cent à 43 p.cent. Le taux des globules rouges se maintient à 4 800 000/mm3, celui des globules blancs varie de 9 000 à 20 000/mm3. La réserve alcaline oscille entre 46 et 53 vol p.cent.
[Les résultats des autres examens pratiqués sont consignés sur le tableau 9.]

Le 31 mai, on découvre une sinusite maxillaire gauche, à protéus mirabilis, que l'on décide de traiter par un drainage.

- Le 12 juin, la sinusite semble guérie, le diabète équilibré avec 19 unités d'insuline ordinaire et 5 unités d'IPZ, l'infection respiratoire stationnaire. L'enfant quitte le service, et sera suivi à la consultation.

Tableau 8 : Glycosuries fractionnées de la 6e hospitalisation

	9 - 4 - 68				11 - 4 - 68			
	8h → 12h	→ 16h	→ 20h	→ 8h	→ 12h	→ 16h	→ 20h	→ 8h
diurèse cc	325	300	50	100	175	125	60	200
glycosurie g°/₀₀	48,61	48,61	64,81	38,88	48,61	64,81	64,81	77,77
g/échantillon	16,2	16	3,24	3,88	8,5	8,2	3,8	15,5
acétone								

	16 - 4 - 68				21 - 4 - 68			
	12h →	16h →	20h →	8h	→ 12h	→ 12h	→ 20h	→ 8h
diurèse cc	100	50	40		80	26	9	80
glycosurie g°/₀₀	64,81	64,81	55,55		77,77	64,81	64,81	55,55
g/échantillon	6,48	3,24	2,4		6	1,64	0,6	4,45
acétone					0	traces	0	0

Tableau 8 : (suite)

	29 - 4 - 68				4 - 5 - 68			
	8h → 12h	→ 16h	→ 20h	→ 8h	→ 12h	→ 16h	→ 20h	→ 8h
diurèse cc	125	150	175	85	240	520	325	200
glycosurie g°/oo	64,81	48,61	38,88	43,20	77,77	77,77	97,25	77,77
g/échantillon	8	8	6,5	3,5	18,50	40	31,50	15,50
acétone					0	0	0	0

	6 - 5 - 68				10 - 5 - 68			
	12h →	16h →	20h →	8h →	12h →	16h →	20h →	8h
diurèse cc	180	120	340	130	380	380	200	50
glycosurie g/oo	55,55	38,88	38,88	77,77	38,88	48,61	55,55	55,55
g/échantillon	10	4,5	13	10	14,5	18,4	11,11	2,7
acétone	0	0	0	0				

Tableau 8 : (suite)

	14 - 5 - 68				18 - 5 - 68			
	8h → 12h	→ 16h	→ 20h	→ 8h	→ 12h	→ 16h	→ 20h	→ 8h
diurèse cc	170	200	200	400	150	275	150	630
glycosurie g°/oo	55,55	64,81	64,81	64,81	65	78	55,5	65
g/échantillon	9,5	13	13	26	9,75	21,5	8,2	41

	28 - 5 - 68				4 - 6 - 68			
diurèse cc	160	100	110	80	65	300	130	360
glycosurie g°/oo	77,77	77,77	77,77	64,81	64,8	64,8	77,77	55,55
g/échantillon	12	7,777	8,4	5,1				

On revoit Patrick le 5 août 1968. Il a 2 ans 11 mois, pèse 13,250 kg, mesure 88 cm, a un périmètre cranien de 49 cm. Depuis sa sortie de l'hôpital (le 12 juin), le diabète est resté à peu près stable avec des doses d'insuline ordinaire à 19 unités (passées à 9 ou 12 unités à partir du 26 juin) et d'IPZ à 5 unités (diminuées à 2 ou 3 unités le 26 juin).

Il y avait du sucre dans la plupart des 4 échantillons d'urines quotidiens, mais pas d'acétone.

Pendant toute cette période, l'enfant n'a présenté qu'un seul malaise, à 11 h le 5.8.68.

Lors de sa consultation du 5 août 68, on note que l'enfant tousse un peu, graillonne continuellement. La mère retire une petite quantité de glaires purulents chaque matin. On entend des râles sous-crépitants à gauche, en arrière, sur toute la hauteur de l'hémithorax. On arrête les antibiotiques pendant 8 jours et l'on revoit l'enfant le 12 août : la toux serait un peu plus fréquente. Il présente alors des râles humides dans tout le champ pulmonaire droit ; il n'y a pas de modification particulière à la scopie.

Par la suite, on note qu'à plusieurs reprises l'enfant a soif ; il y a des traces d'acétone dans les urines à 4 reprises. L'équilibre du diabète est précaire, avec des doses d'insuline ordinaire variant de 8 à 13 unités et d'IPZ de 1 à 4 unités. L'enfant n'a cependant pas de malaise.

Le 14 octobre 1968, Patrick est hospitalisé pour la 7e fois, pour une poussée de sinusite nécessitant un drainage quotidien.

Tableau 9 : Divers examens complémentaires pratiqués pendant la 6e hospitalisation

	6.04.68	7.04.68	8.04.68	10.04.68	26.04.68
glycémie g°/oo		2,50 à 13h	2,50 à 8h		
cycle glycémique					
17 Ceto 17 OH					
Iodémie					
Stéatorrhée g					187 soit 3 g % ; 275 soit 181 (6,43g/24h
Créatinine					
Transaminases	SGOT SGPT Thymol				

Tableau 9 : (suite)

	6.05.68				10.05.68	16.05.68				20.05.68
	12h	16h	20h	8h		8h	12h	16h	20h	
glycémie g°/$_{oo}$	4,20									
cycle glycémique	4,20	4,6	3,9	3,1		1,50	3,3	2	3,70	
17 Ceto 17 OH									17Céto 17OH	1,50 mg 0,18 " ‰ et 0/24h
Iodémie						Iode toal:3,94% Iode hormonal:2,871%				
Stéatorrhée g										
Créatinine										0,25g°/$_{oo}$ et par 24h
Transaminases					12 U 8 U 12 U					

Tableau 9 : (suite)

	6.04.68	7.04.68	8.04.68		10.04.68
Ionogramme		13h		0h45	
hématocrite		43	41	43	41
Na^+ mEq°/$_{oo}$		133	139	137	139
K^+ mEq°/$_{oo}$		4	4,3	3,5	
Cl^- mEq°/$_{oo}$		102	103	102	97
RA mEq°/$_{oo}$		24	21	22	20,5
vol %		53	46	49	46
Urée g°/$_{oo}$			0,15		0,25
Protides g°/$_{oo}$					87
pH			7,40		7,40
glycémie g°/$_{oo}$		2,50		2,50	

Il est alors âgé de 3 ans 1 mois, mesure 89 cm, pèse 13,500 kg ; l'état général n'est pas altéré. La polypnée est très importante, le tirage intense. A l'auscultation, le murmure vésiculaire est plus faible à droite, avec quelques râles fins dans tout le champ pulmonaire, surtout nets au sommet. La radiographie montre une opacité du territoire apico-dorsal du lobe supérieur droit, des opacités non homogènes, en travées hilo phréniques, dans les deux tiers inférieurs du champ droit. La NFS compte 4 580 000 G.R., 12,80 Hg, H. 41 % - 10 800 G.B. dont 60 N. 1E, 32 L 7 M.

On décide :

1°- de poser deux chaînes de soins, le 14.10.68, pour permettre un lavage biquotidien (on l'arrêtera le 19.10.68). La culture du pus retiré trouve un staphylocoque pathogène.

2°- de pratiquer une broncho aspiration avec lavage au mucomyst le 22.10.68 ; cette manoeuvre ramène des sécrétions purulentes ascendantes, venant surtout de l'orifice lobaire supérieur droit.

3°- de faire une antibiothérapie intra veineuse à la lincocine. Ainsi le traitement comportera à partir du 25.10.68 : une perfusion intra veineuse de 300 cc/j de glucosé isotonique avec Bristopen (1,25 g), Pénicilline (2 M), lincocine (600 mg), de la mycostatine per os (6 c), le cotazymendo (5 cp), des aérosols de propylène mucomyst matin et soir, micro brouillard nocturne, ainsi que le traitement du diabète : insuline ordinaire 10 unités, IPZ 5 unités. L'équilibre s'avère délicat.

Evolution :

- le 29 octobre, on pratique une nouvelle broncho aspiration, avec lavage au mucomyst.

Tableau 10 : Surveillance et recherche de sucre et d'acétone dans les urines. Insulinothérapie appliquée pendant les derniers jours précédant l'exitus.

	31.10.68			1.11.68			2.11.68			3.11.68			4.11.68		
	s	AC	I	s	AC	I	s	AC	I	s	AC	I	s	AC	I
23															
22	+++	tr		+++	0		++++	0		++++	0				
21															
20	++++	tr		+++	0		++++	0		++	0				
19															
18	++++	0		++++	0		++	0		++	0				
17															
16	+++	tr		+++	0					++++	0				
15				++++	0										
14	++++	tr					++++	0		++++	0		++++	0-2u	
13													++++	0	
12	++++	tr	3u	++++	0		++++	tr		++++	0		++++	0	
11													++++	0	
10	++++	0		++	0		++++	0		++++	0		++++	0-2u	
9													++++	0-4u	
8	++++	+5IPZ		++++	+5IPZ		+	++5IPZ		+++	+		++++	05IPZ	
7				+	+							14IO			

Tableau 10 (suite)

	31.10.68			1.11.68			2.11.68			3.11.68			4.11.68		
	s	AC	I	s	AC	I	s	AC	I	s	AC	I	s	AC	I
6															
5							+++	tr		+++	tr	5IPZ	++	0	
4							+++	0		++++	0		+++	0	
3															
2							+++	0		++	tr		++++	0	
1															
0				++++	tr		+++	0		+++	0		++++	0	
		10	I0		12	I0		12	I0						

Les sécrétions sont beaucoup moins abondantes. La NFS donne 4 960 000 G.R., 13,60 g Hg, H. 43 %, 13 000 G.B. dont 52 N 1E - 35 L 12 M Ce même jour, le diabète se décompense, l'enfant est polypnéique, polydipsique (3 l d'eau), fatigué. On retrouve de l'acétone dans les urines toute la journée. A 12 h 45 on donne 3 unités supplémentaires d'insuline ordinaire.

[Le tableau 10 groupe les diverses recherches de sucre, acétone dans les urines, et insulinothérapie à partir du 31.10.68.]

Le 31 octobre, l'enfant a les extrémités couleur lilas, sans que l'on remarque d'hippocratisme digital. La gêne fonctionnelle est considérable. On entend des râles sous-crépitants dans toute l'étendue du champ pulmonaire droit, maximum sous la clavicule droite en avant, à la base droite en arrière, ainsi que quelques râles fins à la base gauche. A la radiographie, on note toujours l'opacité rétractée de l'apical du lobe supérieur droit, ainsi qu'une attraction du coeur vers la droite, des images claires à la base droite évoquant des bronchectasies, des traînées hilo-phréniques bilatérales.

Le 2 novembre, la culture du prélèvement des sécrétions bronchiques ayant révélé la présence de pyocyanique, on modifie le traitement antibiotique, par un apport de 12mg/j de gentamycine. L'enfant est fatigué, très polypnéique, avec battements des ailes du nez, cependant sans cyanose, ni hépatomégalie. L'auscultation reste inchangée. La R.A. est à 58 vol., la glycémie est à 7 g, ce qui oblige à augmenter l'IO à 14 u, tout en laissant l'IPZ à 5 u.

Les divers examens complémentaires sont groupés dans le tableau 11 ; le tableau 12 résume l'insulinothérapie reçue depuis le début du diabète.

Le 3 novembre, les râles s'étendent dans tout le poumon gaucge. L'enfant a des phases d'apnée prolongées, séparées par des inspirations lentes, profondes, saccadées (comme un poisson hors de l'eau) et présente des signes d'insuffisance cardiaque : tachycardie à 140, orthopnée, hépatomégalie douloureuse, ce qui oblige à donner de la digitaline, 3 gouttes, et du lasilix (6 mg le matin et 10 mg le soir). L'enfant a du mal à trouver son sommeil puis finit par s'endormir avec 4 oreillers. La diurèse a été de 1,500 l. et l'enfant a bu autant de liquide dans la journée.

Le 4 novembre 1968, à 8 h., Patrick est subcomateux, très cyanosé. Il reçoit 10 mg de lasilix. A 9 h.30, il est agité, très cyanosé, on entend un souffle tubo-pleural à droite. D'autre part, il est très déshydraté, avec une langue rôtie.

On pense qu'il s'agit non pas d'une décompensation cardiaque, mais plutôt d'une grosse insuffisance d'hématose due à l'obstruction bronchique et d'une déshydratation peut-être aggravée par le lasilix comme le laissent penser les ionogrammes.

On réhydrate l'enfant par du glucosé hyper à 10 p. cent, et on le met sous oxygène en attendant les résultats des examens complémentaires pratiqués en urgence. Ces examens vont prouver l'hémoconcentration : l'hématocrite est à 50 p. cent, la protidémie à 90 p. cent ; par ailleurs la pCO_2 est à 57 mm Hg ; la R.A. à 62 vol., la pO_2 à 70 mm Hg et le pH à 7,28.

Tableau 11 : Divers examens pratiqués pendant la 7e hospitalisation

VII	28.10.68	30.10	30.10	31.10	2.11	3.11 7h30 jeûn	3.11 16h	4.11 10h	4.11 15h
Glycémie g°/oo	11h30 5,70	5,60	7,50	à jeûn 4,20	(pas à jeûn) 7	2,38	4,20		
Hématocrite		46		44	45			50	
Na^+ mEq°/oo		128		126	122			130	
K^+ "		4,9		4	4,2			4,2	
Cl^- "		89		93	84			85	
RA mEq°/oo		13,5		16,2	26,2	26	27	27,8	34
RA vol %		30		37	58	57	60	62	75
Urée g°/oo		0,35			0,15			0,25	
Protides g°/oo		82			86			90	
pH		7,35		7,40	7,40			7,28	7,22
pO_2 mm Hg								70	
pCO_2 "								57	78
Base excess. mEq°/oo								-1,5	+1,5
CO2 Total m mol°/oo								27,8	34

Tableau 12 : Insulinothérapie totale reçue depuis le début du diabète

	IO en Unités	Novo en Unités	IPZ
août 67	48	18	
septembre 67	4	195	
octobre 67		354	
novembre 67		454	
décembre 67		654	
janvier 68		672	
février 68	148	431	219 U à partir du 19.02.68
mars 68	458		223
avril 68	351		131
mai 68	503		249
juin 68	513		135
juillet 68	344		63
août 68	316		45
septembre 68	319		76
octobre 68	318		120
novembre 68	44		20

NFS : 4 960 000 G.R., 13,20 g Hg, 17 300 G.B., 54 N - 34 L 12 M.

A 12 h, l'enfant s'est bien recoloré mais la respiration est irrégulière, la langue reste sèche. La diurèse a été de 150 cc en 2 h. La T.A. est à 13 de maxima.

A 14 h, l'enfant est subcomateux, la respiration est irrégulière, avec des pauses, la pCO_2 à 78 mm Hg, la R.A. à 75, le pH à 7,22.

Devant cette hypercapnie, on envisage le transfert en réanimation, mais l'avis des réanimateurs est peu favorable. Aussi tente-t-on une intubation pour faciliter l'aspiration des sécrétions. Au cours de cette manoeuvre, l'enfant fait une syncope. La trachée est inondée de sécrétions très épaisses, purulentes, difficiles à aspirer. Après 15 minutes de massage cardiaque, la réanimation est abandonnée.

Patrick est décédé le 4 novembre 1968 à 16 h30. L'autopsie n'a pas été pratiquée, à la demande des parents.

Au total

- Il s'agit d'une mucoviscidose sévère, découverte à l'âge de deux mois, à l'occasion de l'aggravation d'une toux coqueluchoïde.

- La symptomatologie initiale était purement pulmonaire. L'évolution a été émaillée de plusieurs épisodes de surinfections bronchopulmonaires obligeant à de nombreuses hospitalisations.

- Le 24 août 1967 à l'âge de deux ans, apparaît un diabète révélé par un coma acido cé-

tosique. Ce diabète est insulino-sensible, difficile à équilibrer. On est obligé de modifier le type de l'insulinothérapie : Novomixte jusqu'en février 1968 puis Insuline ordinaire et IPZ. Quelques poussées acido cétosiques sont à remarquer à l'occasion de troubles digestifs ou d'épisodes infectieux.

- L'insuffisance pancréatique exocrine est affirmée le 23.2.68 par une épreuve au lipiodol qui est nulle. L'enfant recevait des extraits pancréatiques quotidiens, de manière systématique depuis le 21 septembre 1967.

- En mai 1968, on découvre une sinusite maxillaire qui récidivera en octobre 1968 entraînant une surinfection pulmonaire sévère, avec décompensation cardiaque.

L'enfant est décédé le 4.11.68 à l'âge de 3 ans 2 mois, d'insuffisance cardio respiratoire due à l'infection pulmonaire, à l'encombrement bronchique ; la prescription d'un diurétique chez cet enfant deshydraté, aux sécrétions épaisses a probablement aggravé la situation. Le diabète s'est décompensé dans les derniers moments de l'évolution.

-:-

- III -

DONNEES DE LA LITTERATURE ET COMMENTAIRES

-:-

- Nous n'avons trouvé dans la littérature que 25 observations de mucoviscidose et diabète, dont 21 dans la littérature américaine, 23 seulement concernent des enfants, les deux autres sont survenues chez des adultes jeunes.

Le tableau suivant (13) groupe les divers cas d'une telle association retrouvés jusqu'en avril 1969.

- L'étude la plus intéressante concernant l'association de la mucoviscidose et du diabète est celle de ROSAN et collaborateurs (auteur n°10).

- Leurs travaux portent sur 1300 cas de mucoviscidose vus depuis 1947, représentant 880 familles. Les auteurs réunissent 10 cas de diabète associé à la mucoviscidose.

- Les critères exigés pour affirmer le diagnostic furent :

1°- pour la mucoviscidose : un déficit enzymatique constaté au tubage duodénal et une anomalie du taux des électrolytes, lors du test de la sueur.

2°- pour le diabète 3 critères parmi les 6 suivants :

Tableau 13 : 25 cas de diabète et mucoviscidose publiés dans la littérature jusqu'en avril 1969

N°	Auteurs	Année de publication	Pays	Nbre de mucoviscidoses étudiées	Nbre de diabète découvert	Age d'apparition	Particularités
1	FANCONI BOTSZTEIN	1947	Suisse		1	5 sem.	
2	AUFANGER	1949	Allem.		1		1er Ag.: pancréatite congénitale
3	BODIAN	1953	USA	116	1		
4	SCHWACHMAN LEUBNER	1955	USA	500	[3]		compris dans la série de ROSAN
5	CALDWELL MAC NAMARA	1956	USA		[1]	20ans	adulte de 20 ans besoins en insuline 75 U.
6	Di SANT' AGNESE ANDERSEN	1956 et 1960	USA	550	2	7ans 13ans	tous 2 ont des calcifications pancréatiques 1 antécédent de diabète familial
7	DOLGER	1961	USA		2		un a sa mère diabétique

8	ROSSI MEREU	1961	Italie	40	2	12ans 13ans	besoin insuline 20 U besoin insuline 60 U
9	MENDELOFF	1962	USA		1		
10	ROSAN	1962	USA	1300	10		
11	ANDERSON SAWYER	1963	USA		2	15 m 22ans	
12	SNYDER. GURIM LANDING ASSAY	1964	USA		1		compris dans une étude sur la rétention fécale chez les sujets atteints de mucoviscidose
13	PONCHER	1967	USA		1	13ans	
14	GERBEAUX	1969	France		1	2 ans	

- glycémie > 1,90°/$_{oo}$ et défaut de retour au taux de glycémie à jeûn en moins de 4 heures, après l'épreuve de charge en glucose par voie orale, à la dose de 1,5 g/kg.
- glycosurie plus d'une fois dans les urines de 24 h (sucres identifiés par enzymologie et (ou) par chromatographie)
- nécessité d'insuline à un moment donné
- boissons > 3 litres/jour avec mictions 2 ou plusieurs fois la nuit, chez les enfants non hospitalisés.
- baisse du glucose inférieure à 18 p.cent du taux de départ après 25 à 35 minutes d'une injection intraveineuse de tolbutamide à la dose de 15 mg/kg.
- glycémie > 1,20 g après 2 heures ou plus suivant les repas.

- Les observations cliniques de ces dix cas de diabète et mucoviscidose sont résumées en un tableau (14). La sévérité de la fibrose kystique est représentée dans chaque cas par un score numérique(de 86 à 100 excellent état ; de 71 à 85 : bon ; de 56 à 70 : moyen ; de 41 à 55 : médiocre ; < 40 : sévère).

Les caractéristiques du diabète dont ces 10 malades étaient atteints sont groupées sur le tableau 15. Il est à noter que :

- aucun de ces malades n'est apparenté
- 7 ont un diabète clinique franc nécessitant une insulinothérapie quotidienne
- 1 a un diabète après corticothérapie, spontanément résolutif
- 2 sont équilibrés par un régime simple
- 6 de ces dix sujets sont toujours en observation

. 4 sont morts (un seul cas n°2 fut autopsié.

Les constatations anatomo-pathologiques seront données plus loin.

Les conclusions de cette étude comportent plusieurs points :

I°- Tout d'abord en ce qui concerne la fréquence du diabète clinique chez les sujets atteints de mucoviscidose, les auteurs trouvent un chiffre de 1 sur 133, ce qui correspond au chiffre de 1 sur 130 avancé dans d'autres études ; alors que pour une population pédiatrique prise au hasard la fréquence du diabète est de 1 sur 2500 (WHITE).

2°- Le diabète complique mais ne raccourcit pas nécessairement la survie. En particulier les 4 décès de cette étude ne sont pas dûs au diabète.

3°- Le diabète peut commencer à tout âge. Ici le plus jeune avait 1 an ½, le plus âgé 20 ans.

4°- Il y a une fréquence inattendue de retard mental : 4 sur les 10 sujets (dont le cas n°2 porteur d'une hydrocéphalie stabilisée et de calcifications cérébrales). Ce retard a précédé le diabète de plusieurs années. Ce fait ne semble pas évident dans les autres observations, et par ailleurs le retard mental est rare chez les enfants atteints de mucoviscidose.

5°- Lorsque le diabète est pleinement installé il est semblable au diabète labile du jeune (il est insulino-sensible). En particulier les épreuves au tolbutamide sont identiques. Les Biguanides peuvent être utilisés pour compléter la stabilité du diabète (ROSAN).

Tableau 14 : Tableau clinique de 10 malades atteints de fibrose kystique du pancréas, qui ont développé un diabète.

Cas	Age vu pour la le fois	Age Dg de la fibrose	Age Dg du diabète	Age en janv.62 ou †	Etat clinique janv.62	Caractéristiques de la fibrose + autres observations
1	8 ans 2 mois	8 ans 2 mois	13 ans 1 mois	13 ans 8 mois †	†	pneumopathie chronique et emphysème, insuffisance pancréatique; pneumonie; atélectasie du lobe supr.droit - athrepsie hépatomégalie
2	5 ans 2 mois	7 mois	3 ans	9 ans 2 mois †	†	pneumopathie chronique et emphysème, insuffisance pancréatique- atélectasie du lobe inf.gauche. foyer de cirrhose biliaire- myocardite- péricardite et fibrose du pancréas marquée à la nécropsie.
3	14ans	9 ans	13ans 11mois	21ans 2mois		encombrement du lobe apical avec discret emphysème, insuffisance pancréatique, foie palpable-taille et poids normaux.

Tableau 14 : (suite)

Cas	Caractéristiques du diabète
1	nécessité progressive d'insuline de 0,7 à 1,3 u/livre/j en 6 mois - pas de cétonurie - un grand parent diabétique pas de retard mental - pas de nécropsie
2	Dg d'hydrocéphalée stable à 8 mois 3 réactions sévères à l'insuline avec aphasie persistante 20 réactions et 7 convulsions au total calcifications cérébrales - retard mental
3	travaille chaque jour mais retard mental prend environ 1,5 u/livre/j d'insuline pas de cétonurie - un grand parent diabétique.

Tableau 14 : (suite)

Cas	Age vu pour la 1ère fois	Age Dg de la fibrose	Age Dg du diabète	Age en janv.62 ou †	Etat clinique janv.62	Caractéristiques de la fibrose + autres observations
4	1 an 3 mois	1 an 6 mois	7 ans 11mois	14 ans 7 mois	45	pneumopathie chronique et emphysème-insuffisance pancréatique aucune hospitalisation pour complication de sa fibrose. division palatine.
5	3ans 3 mois	4 mois	2 ans 9mois	5 ans 11 mois	79	aération asymétrique-insuffisance pancréatique-aucune hospitalisation pour complication de sa fibrose
6	8ans 10mois	7 ans	13ans 2mois	18ans 11mois †	†	pneumopathie chronique et emphysème-fréquent prolapsus rectal dans l'enfance-insuffisance pancréatique
7	4 mois	4 mois	1 an 6 mois	5 ans 3 mois	75	aération asymétrique et emphysème léger -insuffisance pancréatique-polype nasal-a eu 1 polypectomie - se développant très bien malgré 3 hospitalisations.

Tableau 14 : (suite)

Cas	Caractéristiques du diabète
4	augmentation de l'insuline de 0,2 à 0,5 u/livre/j à 3 ½ avec en plus diabinèse - quelques incidents mineurs avec insuline - épisode passager de rétinopathie et hématurie - clearance de la créatinine diminuée - pas de cétonurie - intelligence supérieure.
5	nécessité d'insuline 0,5 à 0,7 u/livre/j - a une pyélonéphrite - pas de retard mental
6	diabète contrôlé par régime seul - retard mental (âge évalué à 12 ans) - pas de nécropsie.
7	nécessité d'insuline à 0,3 u/livre/j d'emblée DBI et tolbutamide aident à stabiliser.

Tableau 14 : (suite)

Cas	Âge vu pour la lère fois	Age Dg de la fibrose	Age Dg du diabète	Age en janv.62 ou +	Etat clinique janv.62	Caractéristiques de la fibrose + autres observations
8	7 ans 9 mois	7 ans 9 mois	7 ans 10mois	14 ans 4 mois	86	pas de lésion pulmonaire à la radio - insuffisance pancréatique - athrepsie marquée successivement traitée-possibilité d' hypoprotidémie lors de la lère hospitalisation.
9	5 ans 6 mois	3 ans 1 mois	8 ans 3 mois	9 ans 11mois †	†	pneumopathie chronique sévère et emphysème-insuffisance pancréatique et calcifications pancréatiques - foyer de cirrhose biliaire et hypertension portale-shunt spléno - rénal couronné de succès-athrepsie marquée
10	1 an	1 an	20ans 4mois	20 ans 11 mois	67	pneumopathie chronique et emphysème-insuffisance pancréatique-hospitalisé 1 fois 3 j pdt 20 années av.début diabète; suit programme collège en année supérieure - 1 frère ou 1 soeur

Tableau 14 : (suite)

Cas	Caractéristiques du diabète
8	a présenté 1 RAA - diabète développé après 1 mois de traitement corticoïde - recours à insuline - disparaît spontanément 1 mois après arrêt du traitement par corticoïdes - jamais reparu - pas de cétonurie. amélioré par 1 régime pauvre en graisses - retard mental.
9	glycosurie découverte fortuitement - aucun symptôme de diabète contrôlé par régime - pas d'acétonurie pas de retard mental - pas de nécropsie.
10	tolérance au glucose de type diabétique à 10 ans - aucun symptôme de diabète jusqu'à 1 mois avant le Dg nécessité d'insuline d'environ 0,6 u/livre/j pas de cétonurie - intelligence supérieure.

Tableau 15 : Caractéristiques du diabète chez les 10 malades atteints de mucoviscidose

Malades n°	Tolérance au glucose de type diabétique	Glycosurie	Nécessité d'insuline	Polydypsie Polyurie	Réponse au tolbutamide de type diabétique	Glycémie 2 h après repas supérieure à 1,20 g°/oo
1	+	+	+	+	non fait	+
2	+	+	+	+	non fait	+
3	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+	+
5	+	+	+	+	+	+
6	+	+	-	+	non fait	+
7	+	+	+	?	+	+
8	+	+	+	-	-	-
9	+	+	-	-	-	+
10	+	+	+	+	( )	+

- Les complications à long terme du diabète ou de ses traitements restent possibles (cas 4).

Cependant le diabète chez le sujet atteint de mucoviscidose se distingue du diabète labile du jeune par la rareté de survenue de la cétose. Cette notion semble confirmée par les autres auteurs. La rareté de la cétose n'a pas encore trouvé son explication. On sait que l'on peut écarter la possibilité d'un défaut métabolique pour expliquer ce fait. En effet ROSAN reprenant l'épreuve au tolbutamide IV a pu montrer que l'absence habituelle de cétose n'était pas due à l'accumulation anormale des précurseurs cétoniques (lactate ou pyruvate).

Après l'épreuve au tolbutamide IV	Glucose	Lactate	Pyruvate
sujet normal	↓	↓	↓
mucoviscidose	↓		↓
mucoviscidose et diabète ou diabète seul	même réponse que pour le diabète seul		

6°- Tous ces malades avaient une atteinte pulmonaire chronique et surtout une insuffisance pancréatique complète, affirmée par tubage duodénal.

7°- Les auteurs soulignent la nécessité de corriger la malabsorption pour pouvoir équilibrer le diabète, sinon les accidents d'hypoglycémie sont plus fréquents.

8°- Les antécédents familiaux de diabète sont plus fréquents que dans d'autres affections. Nous allons voir diverses études concernant ce fait dans un chapitre suivant.

9°- Un seul des quatre enfants décédés fut autopsié : le tissu pancréatique avait une fibrose marquée, parmi laquelle des îlots de Langerhans furent vus, mais ils ne semblaient pas contenir de cellule β . L'épithélium des canaux pancréatiques paraissait inactif et ne semblait pas produire de nouveaux îlots. Il n'y avait pas d'hyalinisation dans ces îlots.

En dehors de cette importante série de ROSAN et collaborateurs, on peut rapporter quelques unes des autres publications récentes concernant la mucoviscidose et le diabète et les constatations qui s'y rattachent.

ROSSI et MEREU (Italie), à propos d'un de leurs deux cas, signalent que 6 ans avant le début d'une symptomatologie franchement diabétique, ils avaient pu mettre en évidence une diminution de la tolérance de la charge au glucose.

De leur côté, PONCHER et collaborateurs publient l'observation d'un garçon de 13 ans atteint de mucoviscidose, ayant développé un diabète. Le diagnostic de mucoviscidose avait été porté à l'âge de 7 ans, confirmé par un test de la sueur. En 1962 cet enfant fut hospitalisé à l'âge de 13 ans pour un amaigrissement de 15 kg en 2 mois (en dépit d'un bon appétit), une asthénie et une polydipsie depuis un mois. Dans les antécédents on notait un épisode néonatal occlusif, de résolution spontanée, des selles abondantes, des pneumopathies hivernales. Les développements psychomoteur et intellectuel étaient normaux. Un frère était décédé d'iléus méconial. Un cousin maternel et le grand-père paternel étaient diabétiques. Lors de l'hospitalisation de cet enfant la glycosurie était à quatre croix, la glycémie à 6,42 g°/$_{oo}$. L'insulinothérapie a été instituée

au bout de 6 jours, elle est devenue quotidienne comprenant de l'insuline ordinaire et de l'insuline lente, complétée par un régime approprié.

Le contrôle du diabète a été facile. Il n'y a jamais eu d'acétone dans les urines.

En 1966 cet enfant âgé de 17 ans ½ menait une activité scolaire normale, présentait une discrète aggravation de l'état respiratoire, un retard staturo pondéral, le diabète était équilibré.

Parmi les deux publications d'ANDERSEN, SAWYER et SHERIDAN on peut retenir celle qui relate l'histoire d'une fillette de 15 mois. La mucoviscidose fut découverte chez cette enfant en 1958 à l'âge de 15 mois, à l'occasion d'une toux, d'une détresse respiratoire et d'une cyanose. Le diagnostic fut confirmé par le test de la sueur. Dans les antécédents on notait l'existence de selles volumineuses depuis l'âge de 4 mois. Le grand père maternel et un autre membre de la famille paternelle avaient un diabète sucré.

Les troubles de l'absorption étaient importants, nécessitant un traitement substitutif. L'évolution de cette mucoviscidose a été sévère ; l'atteinte respiratoire était très importante.

Plusieurs hospitalisations ont été nécessaires, en raison de surinfections pulmonaires répétées.

En 1962, à l'âge de 4 ans, un diabète fut découvert, avec glycosurie à quatre croix, glycémie à 7,84 g°/$_{oo}$ sans que l'on connaisse les circonstances exactes du début.

Le diabète fut facile à contrôler à l'aide d'administration quotidienne d'insuline lente. Il n'y a pas eu d'acétone dans les urines.

L'enfant est décédé à l'âge de 4 ans en juin 1962 d'insuffisance cardio respiratoire, un mois après le début du diabète.

L'examen anatomopathologique du pancréas a révélé un pancréas petit, avec une fibrose diffuse sans calcification, une architecture bouleversée. Il y avait un tissu de remplacement dense, abondant. Aucun acini normal ne fut vu. Les îlots de Langerhans étaient apparemment, morphologiquement normaux, mais extrêmement rares en nombre. Par ailleurs on notait une dilatation kystique des canalicules, des collections lymphocytaires multiples. Si l'on compare les résultats apportés par ces observations aux conclusions de ROSAN et coll., on s'aperçoit que plusieurs faits concordent :

- effectivement le diabète ne semble pas raccourcir la survie et le décès du cas d'ANDERSEN est secondaire à l'atteinte pulmonaire.

- le début du diabète a commencé à des âges tout à fait variables

- le diabète est insulino sensible (les auteurs n'ont pas noté de cétose)

- les malades avaient une atteinte pulmonaire chronique et également une insuffisance pancréatique complète

- dans les familles on retrouvait des antécédents de diabète.

Un seul point diverge : les enfants observés dans les séries de ces auteurs n'avaient pas de retard mental contrairement à ce que suggère ROSAN.

Dans notre observation on retrouve quelques unes des conclusions portées par ROSAN à savoir :

- qu'effectivement le diabète n'est pas responsable de la mort de notre malade qui est décédé des suites de l'atteinte broncho-pulmonaire de la mucoviscidose.

- que ce diabète était insulino sensible

- que notre enfant avait à la fois une atteinte pulmonaire chronique et une insuffisance pancréatique complète

- par contre l'enfant n'avait pas de retard mental vrai.

- Il n'a pas été permis de retrouver d'antécédent familial de diabète.

- qu'il s'agissait d'un diabète instable, s'étant révélé par un coma acido-cétosique brutal, alors que les jours précédents, malgré des recherches répétées, l'on n'avait pas pu faire la preuve du diabète. On a constaté la présence d'acétone dans les urines, à plusieurs reprises.

Ce fait s'écarte des conclusions portées par la majorité des auteurs, sans que l'on puisse y trouver actuellement d'explication.

- D'autre part, chez notre malade, on est cependant frappé par la rapidité de l'évolution, transformant en 2 ans cette forme pulmonaire pure en mucoviscidose avec insuffisance pancréatique externe et diabète.

Il convient de rapporter maintenant les résultats d'études relatant la fréquence d'antécédents diabétiques dans les familles de mucoviscidose, et celles portant sur la recherche

de manifestations diabétiques chez divers groupes de mucoviscidose.

1°- ROSAN, SCHWACHMANN et KULCZYCKI reprennent parmi leur série de 1300 mucoviscidoses l'étude des antécédents familiaux diabétiques de 212 d'entre eux (y compris les dix sujets ayant un diabète associé). Cela représentait 212 familles réparties en 4 groupes pour plus de simplification.

Classe	Critères ayant servi au classement des 212 familles	212 malades atteints de mucoviscidose(y compris les 10 MV+D) Nombre	%	10 malades atteints de MV et diabète Nombre	%
0	aucun antécédent diabétique,aucun stigmate de diabète	96	45	3	30
1	ayant parent(1) éloigné diabétique ou parent avec stigmate de diabète	56	26	1	10
2	antécédents diabétiques chez 1 ou plusieurs parents proches (sauf parents-fratrie)	48	23	6	60
3	antécédents diabétiques chez 2 ou 3 parents sans lien et (ou) d'1 parent d'1 fratrie	12	6	0	0

[Légende a) par "stigmate" on entend une des deux conditions suivantes :
. les 2 parents n'ont pas un poids excédant de 25 livres le poids théorique
. 1 enfant ou 2 parents dont le poids de naissance dépasse 9 livres.

b) par parents on entend grands-parents, oncle ou tante, cousin germain, parents, frère ou soeur.

par parents éloignés : reliés par le sang à un niveau plus éloigné que les précédents.]

Les auteurs constatent un pourcentage non négligeable d'antécédents diabétiques dans les familles de mucoviscidoses : 23 p.cent, ce pourcentage devient encore plus élevé dans les familles des 10 enfants atteints de mucoviscidose et diabète 60 p.cent.

2°- CHARLES et KELLEY soulignent également la plus grande fréquence du diabète dans les familles de sujets atteints de mucoviscidose, d'une part par rapport à un groupe de sujets atteints d'une maladie chronique similaire (maladie coeliaque) survenant à un âge relativement semblable, et d'autre part par rapport à un autre groupe de sujets atteints de maladie banale de l'enfance, pris au hasard et plus représentatif de la population pédiatrique générale.

Leurs résultats donnent dans les différentes familles :

11 diabétiques soit 44 p.cent pour le groupe des mucoviscidoses
1 diabétique soit 4 p.cent pour le groupe des maladies coeliaques
12 diabétique soit 10 p.cent pour le groupe des maladies banales.

Les deux tableaux suivants groupent les détails de ces résultats.

Etude des antécédents familiaux pathologiques

	chez 25 sujets atteints de Mucoviscidose		chez 25 sujets atteints de maladie coeliaque	
	Nb.de sujet	%	Nb. de sujet	%
Diabète	11	44	1	4
Maladie pulmonaire	9	36	3	12
Ulcère duodénal	2	8	0	0
Mucoviscidose dans la fratrie	6	24	0	0
Maladie coeliaque chez les autres membres de la famille	0	0	4	16

Tableau comparatif d'antécédents de diabète dans 3 groupes de sujets

	Groupe I Mucoviscidose	Groupe II Maladie coeliaque	Groupe III Maladies banales de l'enfance		
			diarrhée de cause indéterminée	bronchite aiguë	amygdalectomie adénoïdectomie
nombre	25	25	40	40	40
garçon	15	12	25	30	18
fille	10	13	15	10	22
âge du Dg	6 semaines à 24 ans	3 mois à 30 ans	1 semaine à 25 ans	6 semaines à 22 ans	2 ans à 25 ans
âge moyen	8 ans 3 mois	7 ans	10 ans	12 ans	16 ans
nb diabète chez Parents	11	1	5	5	2
% diabète chez Parents	44 %	4 %	12,5 %	12,5 %	5 %

3°- ROSAN, SCHWACHMANN et KULCZYCKI ont mené des investigations plus poussées à la recherche de manifestations de type diabétique, toujours parmi leur série de 1300 cas de mucoviscidose). Ils ont étudié 40 sujets parmi ceux-ci, répartis en 3 groupes différents :

groupe A : les 10 mucoviscidoses avec diabète associé
groupe B : 15 mucoviscidoses prises au hasard et chez lesquelles on ne suspectait pas le diabète
groupe C : 15 mucoviscidoses sélectionnées parmi les familles ayant une tendance héréditaire au diabète (celles de leur classe 2 et 3).

Les observations concernant ces 3 groupes de sujets sont résumées sur le tableau ci-après.

Parmi le groupe [B] des quinze mucoviscidoses prises au hasard, les auteurs trouvent deux sujets ayant des perturbations de type diabétique.

Parmi le groupe [C] des quinze mucoviscidoses sélectionnées par leur tendance héréditaire familiale au diabète, les auteurs retrouvent 3 sujets avec des perturbations de type diabétique. [Parmi les autres 5 ont une glycémie supérieure à 1,90 g°/$_{oo}$ mais dont la valeur revient à la normale avant la troisième heure. Un autre a une glycémie à la troisième heure supérieure à 1,50 g°/$_{oo}$, les 6 autres ont des réponses normales .]

Ces 5 sujets sont considérés comme atteints de diabète infra-clinique, état qui peut coexister plusieurs années avec une fibrose. Ils pourront éventuellement développer un diabète

Tests utilisés	Groupe A 10 mucoviscidoses avec diabète sucré		Groupe B 15 mucoviscidoses sans suspicion de diabète		Groupe C 15 mucoviscidoses aux antécédents diabétiques	
	Nb de sujets étudiés	Sujet ayant 1 réponse type diabétique	Nb de sujets étudiés	Sujet ayant 1 réponse type diabétique	Nb de sujets étudiés	Sujet ayant 1 réponse type diabétique
Glycémie post-prandiale	8	8	5	0	0	-
Tolérance au glucose oral	10	10	6	2*	15	3
Charge de Tolbutamide	6	4	15	2*	0	-
Glycosurie	10	10	15	2*	0	-

* parmi ces 2 sujets un a développé par la suite un diabète franc nécessitant 0,5 U d'insuline par jour.

clinique (comme un de ceux du groupe B).

Les 15 malades ayant des courbes de tolérance au glucose oral, de type diabétique (y compris les 10 mucoviscidoses et diabète) avaient une insuffisance pancréatique totale.

De ces trois séries de travaux sur les recherches d'antécédents diabétiques chez les sujets atteints de mucoviscidose il ressort trois points :

1°- Il existe un pourdentage plus élevé d'antécédents diabétiques dans les familles des mucoviscidoses avec diabète que dans celles où la mucoviscidose est isolée.

2°- Il y a un pourcentage plus élevé d'antécédents diabétiques dans les familles des mucoviscidoses, par rapport aux sujets atteints de maladie chronique similaire et d'affection plus banales et fréquentes.

3°- On obtient des réponses de type diabétiques chez des mucoviscidoses apparemment non diabétique et également mais avec un pourcentage plus élevé chez des mucoviscidoses avec antécédents familiaux de diabète.

-:-

COMMENTAIRES

-:-

Le problème posé est celui du lien possible entre la mucoviscidose et le diabète : est-ce une coïncidence ou non ? Diverses hypothèses peuvent être soulevées. Lors de la publication des premiers cas l'opinion générale était que cette association était exceptionnelle et qu'il s'agissait alors d'association fortuite.

En 1958 LARSON semblait confirmer cette impression dans des expériences de ligature des canaux de Wirsung du Lapin. Il obtenait des fibroses pancréatiques mais sans diabète, en rapport avec la grande résistance des cellules β des îlots de Langerhans.

De même les études anatomo-pathologiques des pancréas d'enfants décédés de mucoviscidose montraient la fibrose kystique classique, à savoir : une dilatation kystique souvent microkystique des acini et des canaux excréteurs avec dans leurs dilatations, des dépôts muqueux de mucoïdes, une fibrose interstitielle systématisée à la lobulation normale de l'organe parfois quelques foyers de cellules inflammatoires et au sein de ces lésions les îlots de Langerhans étaient presque toujours intacts.

Depuis lors, d'autres études sont venues s'ajouter qui rendent impossible de considérer la survenue du diabète au cours de la mu-

coviscidose comme une simple coïncidence.

Tout d'abord à la suite de plusieurs séries de travaux, on a pu établir les fréquences de survenue du diabète dans la population pédiatrique générale : elle est de 1/2500 (WHITE) tandis que chez les enfants atteints de mucoviscidose elle est de 1/133 (ROSAN et coll.).

Le fait que cette fréquence soit plus élevé pour les mucoviscidoses indique qu'il ne peut s'agir de coïncidence, car dans ce cas elle devrait être au moins identique à celle de la population générale, voire moins importante.

Par ailleurs, depuis l'emploi du test de la sueur permettant un diagnostic précis et rapide, et l'application des traitements modernes, la durée de survie des enfants atteints de mucoviscidose a beaucoup augmenté. Si bien que d'autres maladies qui n'avaient pas le temps de s'exprimer se révèlent maintenant plus fréquemment, en particulier le diabète.

Chaque nouvelle publication rend plus improbable la fortuité de l'association.

D'autre part si l'on suppose qu'il s'agisse d'une pure coïncidence il devient difficile d'expliquer les faits suivants :

- pourquoi verrait-on toujours la mucoviscidose s'exprimer en premier pour laisser la seconde place au diabète ?

- pourquoi verrait-on des anomalies de type diabétique chez des sujets atteints de mucoviscidose sans antécédent diabétique avant que le diabète ne s'exprime (étude de ROSAN sur les groupes A, B, C).

- Pourquoi y aurait-il davantage d'antécédents diabétiques dans les familles de mucovis-

cidose que dans les autres catégories d'affections pédiatriques (CHARLES et KELLEY).

Il faut donc admettre une relation entre les deux entités. De ce fait on peut se demander si la relation est de type génétique ou bien s'il s'agit d'une complication locale de la maladie.

On sait que la transmission de la mucoviscidose se fait sur le mode autosomique récessif et que la fréquence d'expression de la maladie augmente avec la consanguinité. D'autre part l'hérédité du diabète n'est pas douteuse, d'innombrables statistiques en font foi. On la trouve en moyenne dans 25 p.cent des cas ; elle obéirait aux lois Mendeliennes et représenterait suivant la terminologie de ces lois un caractère récessif (CAMMIDGE, HOWARD, JOSLIN, WHITE et PINCUS).

Pour admettre cette relation, il faudrait supposer que les gènes occupent le même locus sur le chromosome et qu'ils sont liés.

Le fait que l'on retrouve des antécédents de diabète chez des parents de mucoviscidose (ROSAN - CHARLES - KELLEY) non atteints de mucoviscidose eux-même suggère évidemment la possibilité de rapport génétique entre les deux affections. Certains pensent que les deux affections résulteraient de l'expression de deux gènes différents mais qui seraient liés. KOCH le suppose, car parmi les mucoviscidoses qu'il a étudiées, et indemnes de diabète, aucun n'a de parent diabétique. Ses conclusions vont à l'encontre de celles de ROSAN, CHARLES et KELLEY.

D'autres suggèrent à l'inverse une relation dans le sens diabète, mucoviscidose. Ils pensent que les porteurs du gène du diabète pour-

raient être reconnus par leurs signes latents de mucoviscidose. Le test de la sueur jouerait donc un rôle prophylactique important.

Dans ce sens ont été orientés les travaux chez l'adulte (ISRAEL et coll.) montrant des taux élevés du chlore dans la sueur chez 12 des 20 diabétiques étudiés. Mais ANDERSEN et FREEMAN pensent que le taux de la concentration augmente avec l'âge et qu'il faut interpréter ces résultats avec prudence.

A l'heure actuelle on connaît le mode de transmission de la mucoviscidose, on sait qu'il s'agit d'une maladie héréditaire, comme le diabète, mais cela n'apporte pas la preuve de l'interaction possible entre les deux gènes.

On peut arriver ainsi à une autre hypothèse: le diabète est une complication de la mucoviscidose. Ceci peut se concevoir en toute logique, en raison des remaniements extrêmes du pancréas exocrine qui peuvent retentir au bout d'un temps donné sur le pancréas endocrine. L'ensemble des études anatomo pathologiques des pancréas de mucoviscidoses s'accordait à trouver que les îlots de Langerhans étaient normaux même lorsque la glande pancréatique se trouvait en fin d'évolution, réduite à un bloc siléro-lipomateux. La morphologie des îlots était normale, mais leur nombre se trouvait diminué (ANDERSEN FARBER et l'observation de SAWYER-ANDERSEN avec l'examen anatomopathologique). Une activité de régénération des îlots a été observée à partir des canaux cystiques immatures plus que normalement (MEISSNER) ainsi qu'une modification dans les proportions des cellules α , β de ces îlots, ce qui serait dû à la régénération stimulée par la stase biliaire et l'inflammation (LARSSON). D'autres études critiques ont montré une diminution de la taille des îlots.

La hyalinisation des cellules des îlots est sensée représenter le diabète débutant ou présent. Certains (ROSAN, SCHWACHMAN et KULCZYCKI) pensent que l'on peut trouver cette hyalinisation lorsqu'on étudie soigneusement les cellules isolées. Pourtant eux-mêmes n'ont pas constaté ces lésions dans les îlots du pancréas de leur enfant décédé ; par contre ils ont noté que les îlots ne semblaient pas contenir de cellule β . De ces diverses études histologiques sur lesquelles on peut s'appuyer ressortent plusieurs points :

- au bout d'un certain temps d'évolution, la fibrose pancréatique s'étend progressivement, les îlots de Langerhans deviennent rares. Malgré l'activité de régénération observée, leur taille diminue, les rapports des proportions des cellules α , β changent. Mais leur morphologie ne semble pas touchée et l'on n'observe pas d'hyalinisation des îlots comme c'est le cas dans les pancréas de diabétiques.

- L'évolution de cette fibrose considérable entraîne l'étouffement des îlots et les modifications citées qui doivent perturber l'excrétion voire la sécrétion de l'insuline et entraîner le diabète constaté.

- C'est une hypothèse logique mais dont on ne possède pas de preuve irréfutable.

-:-

- IV -
CONCLUSIONS
-:-

L'observation que nous rapportons, concerne l'apparition d'un diabète, insulino-sensible, instable, révélé par un coma acido-cétosique, chez un garçon de 2 ans, porteur d'une mucoviscidose sévère. L'évolution a comporté des poussées d'acido-cétose, et des surinfections pulmonaires dont la dernière a entraîné la mort de l'enfant à l'âge de 3 ans 2 mois. L'enfant est décédé de détresse respiratoire, et non de son diabète.

Notre observation confirme les données de la littérature, sur les points suivants :

- Le diabète chez l'enfant atteint de mucoviscidose peut commencer à tout âge. On s'étonne cependant du début extrêmement précoce chez notre malade.

- Lorsque le diabète est pleinement installé, sa symptomatologie, et son évolution ne diffèrent pas de celles du diabète du jeune.

- Les malades ont une atteinte pulmonaire chronique et une insuffisance pancréatique complète.

- Le diabète complique mais ne raccourcit pas nécessairement la survie. Notre enfant est décédé des complications respiratoires de la mu-

coviscidose. Il est possible que l'administration d'un diurétique chez cet enfant mal équilibré ait cependant aggravé la situation.

Elle les infirme sur les points suivants :

- l'absence de retard mental
- l'allure particulière du diabète : les difficultés du diagnostic devant la polyurie, la polydipsie et les recherches du sucre dans les urines, négatives pendant les 5 jours précédents le coma. La glycosurie n'était pas constante au cours de la journée et même certains échantillons ne contenaient pas de sucre: ce fait est signalé dans le diabète commun de l'enfant ; le diabète particulièrement instable, sévère, avec une cétose fréquente malgré de fortes doses d'insuline et des apports sucrés, et dont chaque poussée peut s'expliquer par les fréquentes infections pulmonaires dues à la mucoviscidose et à la sinusite.

- les signes d'insuffisance pancréatique ont été recherchés dès le début et au cours de l'évolution, sans succès ; l'insuffisance pancréatique externe n'est devenue évidente qu'après le début du diabète.

- l'absence d'antécédent familial.

Un autre problème qui se pose est celui du rapport entre les deux entités. Le lien entre le diabète et la mucoviscidose est hautement plausible. Il est logique de penser que la fibrose pancréatique exocrine finit par atteindre à son tour le pancréas endocrine, au bout d'un certain temps d'évolution et empêcher une activité normale des îlots. Le diabète au cours de la mucoviscidose ne représenterait ainsi qu'une complication locale, conséquence de l'évolutivité des lésions.

Mais cette conception n'explique pas tout. On peut se demander pourquoi, par exemple, on trouve un pourcentage plus notable d'antécédents diabétiques chez les porteurs de mucoviscidose que dans le reste de la population pédiatrique et si la nature du lien entre les deux entités cliniques n'est pas aussi de nature génétique.

Les deux facteurs peuvent également s'allier.

Notre observation n'apporte pas d'argument en faveur de l'un ou l'autre ; on remarque l'absence d'antécédent familial, et l'on regrette de n'avoir pu pratiquer l'étude nécropsique (la famille s'y étant opposé formellement).

De telles hypothèses, concernant le lien possible entre la mucoviscidose et le diabète ne peuvent être actuellement ni infirmées, ni confirmées : elles représentent seulement une modalité de raisonnement.

Il faudra attendre l'accumulation d'observations de même type, une multiplicité de travaux anatomo-cliniques, génétiques, biochimiques, pour trancher le problème et aider à la compréhension de la pathogénie des mécanismes responsables.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : H. BRISSAUD

Vu :
Le Doyen :
Signé : G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE

- V -

BIBLIOGRAPHIE

-:-

ANDERSON J.W., SAWYER KC. Jr., SHERIDAN E.P.
Cystic fibrosis of the pancreas with diabetes mellitus. Two cases reports with autopsy findings in one.
Rocky mountain Med. J. 60, sept. 1963, p.31-35.

ANDERSON
Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to coeliac disease.
Am. J. of Dis. of Chil. 56: 344- 1938.

BODIAN
Fibrocystic disease of the pancreas, a congenital desorder of mucus production mucosis.
New-York Grune et Stratton 1953.

*CALDWELL, MAC NAMARA
Fibrocystic of the pancreas and diabetes, in an adult with inusual pulmonary manifestations.
California M. 89 (4) oct.58 p.280-4
San Francisco.

CHARLES R.N., KELLEY M.L., ROCHESTER N.Y.
Occurence of diabetes mellitus in families of patients with cystic fibrosis of the pancreas.
Journal of chronic diseases. vol.14, oct.61, n°4, p.381-385 St.Louis, Bibliographie p.385.

Di SANT'AGNESE, ANDERSEN D.
Cystic fibrosis of the pancreas.
J.A.M.A. 160: 846-853 10 mars 1956.
J.A.M.A. 172: 2065-72 30 avril 1960.
Am. J. Med. 21: 406-422 sept.1956.
Deutsch Med. Wschr 86: 1376-84
21 juillet 61.

" Cystic fibrosis of pancreas in Young adults.
Baltimore. Annals of internal medecine
p.1321-30 50(5) mai 59.

" Recent observations on pathogenis of cystic fibrosis of the pancreas.
Pediatrics (Springfield III) 24 (2)
août 59 - p.313-21.

FREZAL J., REY J., LAMY M.
Réflexions sur la génétique de la mucoviscidose.
Revue de Pédiatrie. Paris 1965, I n°2, mai, juin, juillet, p.101-105.

HALLER
Etude critique du test de la transpiration pour le dépistage des hétérozygotes de la mucoviscidose.
Schweizenische Medizinische Wochenschrift
Basel 1962, 92, n°47, 24 novembre,
p.1493-1496. Résumé anglais.

HENNEQUET A.
Mucoviscidose.
Encyclopédie M.Chirurgicale 1967 -
Fasc. 4060- Pio. Concours Médical,
Paris 1963, 85, n°52, 28 déc.
p. 7157-7175.

HERBANT M.
La mucoviscidose.
Hamwas 1965.

HUHNSTOCK K., SCHWARTZ G., VEBER ERWACHSENEN
On mucoviscidosis in adults and diabetes mellitus.
Klinische Wochenschrift (ger.) 15 aug. 1961, p.854-857, 39, n°16 - bibliographie p.856-857.

*ISRAEL L., CHILENES H., DEBRES M., KLOTZ H.P
Incidence and etiological role of mucoviscidosis in diabetes in the adult: preliminary note.
Presse médicale 69, n°5, 28 janv.61 (Fr.) p.176-177.

" Diabète et mucoviscidose.
. Journées annuelles de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu, 10-12 mai 1962, p.123-128. Flammarion 1962.
. 18 août 1962. Scalpel 115, p.748 (Brux.)
. Presse Médicale, 6 oct. 1962, n°70, p.1946.

*ISRAEL L. et DEBRES M.
Etude statistique des résultats du test de la sueur chez 595 adultes.
(200 témoins, 190 broncho-emphysèmes, 160 diabétiques, 45 pneumothorax spontanés).
Presse Médicale Paris, 54, 1963, 71, n°52, 67 déc. p.2483-2485, bibliographie p.2485.

KOCH E., EBERHARD et coll.
Diabète et mucoviscidose.
D.M.W., 86, 30, p.1433, 1961.

KOCH, LEHMANN W., RICK W., GREMBEL W.
Mucoviscidosis symptome beim diabetes mellitus.
Deutsche Medizinische Woschenschrift. Stuttgart, 28 jul.1961, 86, n°30,p.1433-1438.(Résumé anglais, espagnol p.1460).

LARSSON YNGUE
The islets od Langerhans in pancreatic fibrosis.
Pediatrics Springfield 21, 6 June 1958, p.893-902, bibliographie p.901-902 (résumé interlingue).

The islands of Langerhans in cases of pancreatic fibrosis.
Acta Paediatrica Uppsala 1957, 46, n°4, july, p.406-407. et Pediatrics, 21, n°6, 1958.

NILSSON S.E.
On the heredity of diabetes mellitus and its inter-relationship with some other diseases.
Acta Genetica et statistica Medica. Basel 1964, 14, n°2, p.97-124. Bibliographie p.123-124 (Résumé français et allemand).

OKNISKA A.
Au sujet de la symptomatologie et de la génétique de la mucoviscidose.
Pediatria Polska Warszawa 1963, 38, n°5, p.485-490 ; bibliographie p.490 ; Polonais (résumé français, anglais, russe).

PANZRAM G. et HOLSTEIN H.
Schweisselek trolyter hôhunger beim diabetes mellitus als mucoviscidose symptom.
Deutsche Gesund Hertswesen, 5 juillet 1962, 17, n°27, p.1101, Berlin.

PONCHER J.R., ROWLEY, TRAISMAN, JOHN R., WILLIAM F., HOWARD S.
Cystic fibrosis and juvenile diabetes mellitus. A case report.
J. of the Indian Medical association, 60 : 907-9, Jul.67.

ROSAN R.C., SCHWACHMANN H., KULCZYCKI L.L.
Diabetes mellitus and cystic fibrosis of the pancreas. Laboratory and clinical observations.
American journal of diseases of children, Chicago, 1962, 104, n°6, déc. p.625-634, bibliographie p.632-633.

ROSAN R.C., NIELAND M.L., SCHWACHMANN H.
Intraveinous tolbutamide test in cystic fibrosis of the pancreas : a pilot study.
Metabolism clinical and experimental, New-York, june 1963, 12, n°6, p.553-559, bibliographie p.558-559.

ROSAN R.C., KAYNE, NIELAND, SCHWACHMANN
Some metabolic reponses to iv tolbutamide in patients with cystic fibrosis of the pancreas.
Metabolism clinical and experimental. New-York may 1964,;13, n°5, p.480-485.

ROSAN R.C., SCHWACHMANN, KULCZYCKI, NIELAND
An investigation of diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis :
- clinical
- responses to tolbutamide in cystic fibrosis with and without diabetes, and its controls.
American journal of diseases of children, oct. 1961, 102, p.576.

ROSSI E., MEREU T.
Mucoviscidosi e diabete mellito.
Minerva Pediatrica (Torino) 13, n°39, p.1286, 29 sept. 1961.

SAPELKINA L.V.
Diabetes mellitus and mucoviscidosis.
Pediatrija (Moskva) 44, n°2, p.89-91, fév.1965, résumé anglais. Et may 1965, 44 : 45-9.

SCHWACHMANN H.
Cystic fibrosis of the pancreas with varying degrees of pancreatic insufficiency.
American journal of diseases of children, Chicago, 1956, 92, n°4, oct., p.347-368, bibliographie p.368.

SCHWACHMANN, LEUBNER, CATZEL
Mucoviscidosis.
Advances Pediatrics, 7, p.249, 1955.

SIMANKOVA N., VAVROVA V., HOXSTEK J.
Etude génétique de la mucoviscidose.
Semaine des Hôpitaux, Paris, Ann. de génétique, 1964, 7, n°2, p.684-687 (résumé anglais, allemand, espagnol).

SWYDER, GURIM, LANDING, ASSAY
Fecal retention in cystic fibrosis.
Pediatrics 34 : 72, 1964.

TRAISMAN H.S.
Diabetes in children.
J. Nat. Med. Ass. 54 : 666, 1962.

* UHRY, SWYNGHEDAUN B.
Mucoviscidosis and diabetes mellitus in the adult.
Clinique Paris, 56 p.461-464, 15 oct. 1961 (Fr.).

WHITE, ROWLEY
Revue générale de diabetes and mucoviscidosis.
The Pediatrics clinics of North America, 1964, II, 139.

---

* Concerne l'adulte.